Travail des Laboratoires du Docteur Peyron, Institut Pasteur, Paris
Centre anti-cancéreux, Marseille.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1930 — THÈSE — N° 329

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Albert Victor Guillaume Victor Joseph AZÉMAR

Né à Rodez, le 9 décembre 1879

LE PARAGANGLIOME SURRÉNAL

ET LES

SYNDROMES D'HYPER-ADRÉNALISME

ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE ET REVUE CRITIQUE

Président : M. MÉNÉTRIER, *professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1930

Travail des Laboratoires du Docteur Peyron, Institut Pasteur, Paris
Centre anti-cancéreux, Marseille.

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930 — THÈSE N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Albert Victor Guillaume Victor Joseph AZÉMAR

Né à Rodez, le 9 décembre 1879

LE PARAGANGLIOME SURRÉNAL

ET LES

SYNDROMES D'HYPER-ADRÉNALISME

ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE ET REVUE CRITIQUE

Président : M. MÉNÉTRIER, *professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1930

DOYEN... M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LÉNORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. M. LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
BINET . . . . Physiologie.
AUBERTIN . . Pathologie médicale.
BÉNARD (H.) . Pathologie médicale.
BLANCHETIÈRE. Chimie biologique.
BROCQ. . . . Pathologie chirurgicale
BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
CADENAT. . . Pathologie chirurgicale
CATHALA. . . Pathologie médicale.
CHABROL . . Pathologie médicale.
CHEVALLIER. Pathologie médicale.
De GAUDART d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
DOGNON. . . Physique.
DONZELOT. . Pathologie médicale.
ÉCALLE . . . Obstétrique.
FEY. . . . . Urologie.
GARNIER. . . Pathologie expérimentle
GASTINEL . . Bactériologie.
GATELLIER. . Pathologie chirurgicale
GIROUD . . . Histologie.
HARVIER. . . Pathologie médicale.
HOVELACQUE Anatomie.
HUTINEL. . . Pathologie médicale.
JOANNON . . Hygiène.
JOYEUX. . . Parasitologie.
LABBÉ (Henri) Chimie biologique.

MM.

LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
LEMAITRE . . Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX . . . Anatomie pathologique
LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale
LEVY-VALENSI. Neuro-psychiâtrie.
LIAN . . . . . Pathologie médicale.
MERCIER (F.). Pharmacologie.
MILLOT. . . Histologie.
MONDOR. . . Pathologie chirurgicale
MOREAU. . . Pathologie médicale.
MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
MULON. . . . Histologie.
OBERLING. . Anatomie pathologique.
OLIVIER . . . Anatomie.
PIÉDELIÈVRE Médecine légale.
PORTES . . . Obstétrique.
QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale,
RICHET. . . . Physiologie.
SÉZARY. . . '. Dermatologie et Syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur) . . Pathologie médicale
VAUDESCAL. Obstétrique.
VELTER . . . Ophtalmologie.
VERNE. . . . Histologie.
VIGNES . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET . . . . . Pharmacologie.
GUENIOT . . . . . Obstétrique.
LEQUEUX . . . . . Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
RETTERER . . . Histologie.
ZIMMERN . . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM		MM.	
ABRAMI. . . .	Clinique médicale.	CHEVASSU . .	Clinique chirurgicale.
CHIRAY. . . .	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER.	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.	MATHIEU . . .	Clinique chirurgicale.
DUVOIR. . . .	Clinique médicale.	MOCQUOT. . .	Clinique chirurgicale.
FIESSINGER. .	Clinique médicale.	PROUST. . . .	Clinique chirurgicale
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique méd.	SCHWARTZ .	Clinique chirurgicale.
LÉRI . . .	Clinique médicale.	LE LORIER . .	Clinique chirurgicale.
AUVRAY. . . .	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL .	Clinique obstétricale.
BASSET. . . .	Clinique chirurgicale.	METZGER. . .	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique
WEILL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE

A MA FEMME

A MON FILS

A MON FRÈRE

A MES PARENTS

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

M. le Professeur WIDAL, *in memoriam.*
M. le Professeur PRENANT, *in memoriam.*
M. le Professeur agrégé RIBIERRE, médecin des Hôpitaux, *in memoriam.*
M. le Professeur agrégé BRANCA, médecin des Hôpitaux, *in memoriam.*
M. le Professeur COUVELAIRE.
M. le Professeur agrégé MATHIEU, chirurgien des Hôpitaux.
M. le Professeur agrégé SCHWARTZ, chirurgien des hôpitaux.
M. le Docteur ROBINEAU, chirurgien des hôpitaux.
M. le Docteur AVIRAGNET, médecin des hôpitaux.

A M. le Docteur ROUX

Membre de l'Académie des Sciences
Directeur de l'Institut Pasteur

En témoignage de reconnaissance pour les éléments de travail et de direction scientifique que j'ai trouvés à l'Institut Pasteur.

A M. le Professeur MÉNÉTRIER

Professeur à la Faculté de Médecine
Président de l'Académie de Médecine

Qui nous fait l'honneur de présider notre thèse.

Hommage de respect.

A M. le Docteur PEYRON

de l'Institut Pasteur
Directeur des Recherches sur le cancer
à l'École des Hautes-Études

Auquel nous devons l'inspiration de ce travail et qui nous a guidé de ses conseils.

LE PARAGANGLIOME SURRÉNAL

ET LES

SYNDROMES D'HYPER-ADRÉNALISME

INTRODUCTION

Cette étude critique est consacrée à une variété de tumeurs plutôt rare et spéciale mais d'une importance considérable en raison de son caractère endocrine et en particulier des troubles cardiovasculaires qu'elle détermine.

L'histoire du paragangliome surrénal est particulièrement intéressante, pour établir que les études, en apparence théoriques sur l'embryologie et la pathologie comparées des tumeurs, conduisent toujours, plus ou moins immédiatement à des résultats pratiques. Voici en effet un type néoplasique qui avait été individualisé en 1908 par Alezais et Peyron d'après les données surtout morphologiques ou embryologiques. Depuis lors les cliniciens ont établi l'existence du syndrome clinique que ces auteurs avaient annoncé *à priori* comme très probable, et l'ensemble de ses caractères est *assez spécial pour qu'on puisse affirmer pendant la vie l'existence de la tumeur surrénale* alors même qu'aucun moyen d'exploration physique ne permet de la soupçonner. La chirurgie peut donc dorénavant (comme dans un des cas cités plus loin), procéder hardiment à une incision exploratrice et par l'extirpation (délicate mais aujourd'hui bien réglée) de cette tumeur ordinairement bénigne, mettre définitivement le malade à l'abri des accidents.

Le paragangliome dont les localisations sont d'ailleurs diverses ne représente donc pas, comme on aurait pu le croire au début, une pure curiosité anatomo-pathologique et il passe au contraire avec sa variété surrénale au premier plan de l'étude des tumeurs du système endocrine qui a pris dans ces deux dernières années une si grande importance.

Notre travail a un double objectif. Il juxtapose pour la première fois l'ensemble des documents d'anatomie pathologique humaine et comparée apportés par Peyron et ses collaborateurs dans une série de notes ou mémoires mais qui n'avaient pas encore été groupés. D'autre part il rassemble les cas humains accompagnés du syndrome cardio-vasculaire et complète ainsi les études anatomo-cliniques antérieures. Il est intéressant de noter que sur ces deux parties la contribution des travaux français est certainement la plus importante.

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL DE QUELQUES NOTIONS ESSENTIELLES D'ORDRE MORPHOLOGIQUE, HISTOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

I. — Histoire anatomique des paraganglions.

Lorsque Henlé montra que la substance médullaire des surrénales s'imprégnait en brun par les solutions de bi-chromate de Potasse, il apporta une précieuse méthode d'investigation permettant de distinguer la cellule à adrénaline des cellules à cholestérine ainsi que des éléments nerveux en voie de différenciation.

Malgré que sa spécificité ne nous apparaisse *plus aussi absolue qu'on l'avait cru tout d'abord*, cette réaction histo-chimique a été le point de départ d'immenses progrès ; elle a conduit rapidement à démontrer l'existence de formations cellulaires homologues disséminées sur toute l'étendue du système sympathique et auxquelles on donne le nom de « paraganglions » depuis les travaux initiaux de l'histologiste allemand Kohn. C'est en effet à ce dernier que revient le mérite d'avoir établi chez les mammifères, les caractères généraux et la topographie de ce tissu spécial.

On se reportera pour plus de détails sur cette question morphologique à l'exposé récent donné dans sa thèse par Bérard (1).

Bornons-nous à indiquer que chez les poissons les paraganglions (corps supra-rénaux des Sélaciens) sont indépendants des corps interrénaux (homologues du cortex). Chez

(1) Travail du laboratoire de A. Peyron, *Les tumeurs communes au système nerveux sympathique et aux paraganglions*, thèse de Paris, 1930 avec 48 figures.

les mammifères et l'homme le paraganglion surrénal, le plus important, est intriqué avec le cortex, les autres paraganglions lombaires sont pour la plupart agglomérés en un organe en forme d'Y, le paraganglion de Zuckerkandl (fig.2). Ici le tissu chromaffine de contracte pas de connexions avec les cellules de cholestérine et disparaît dans les premiers mois qui suivent la naissance. Toutefois chez le chien (où Alezais et Peyron ont étudié son développement) ce paraganglion peut persister jusque chez l'adulte. Chez l'homme ce dernier fait est beaucoup plus rare et la régression est en général plus précoce ; on se reportera pour ce dernier point à l'excellente étude d'Handschin (1928) faite à l'Institut anatomo-pathologique du professeur Wegelin à Berne et qui est accompagnée d'une bibliographie complète. Au niveau du cou les éléments chromaffines s'observent, comme ailleurs, disséminés dans lesganglions et ils constituent d'autre part le paraganglion carotidien dont l'origine sympathique a été de la part de certains auteurs l'objet soit de simples réserves (Masson dans son traité de diagnostic des tumeurs) soit de contestations. Actuellement elles ne paraissent pas justifiées *mais il est exact que ce paraganglion reste rudimentaire avec de grandes variations relatives à la différenciation et au nombre des éléments chromaffines qui feraient même défaut chez certains mammifères* (Rat, d'après Smith, 1924).

Au niveau du sympathique cardiaque, l'existence de petits paraganglions a été établie depuis longtemps. Thulin d'autre part en a découvert un dans l'œsophage. Enfin des nids paraganglionnaires se retrouvent dans les plexus viscéraux du sympathique abdominal, au niveau du paradidyme, du paroophoron et dans l'ovaire ; les formations décrites par Berger 1923 sous le nom de glandes « sympathicotropes » au niveau du testicule et du hile de l'ovaire paraissent (surtout ces dernières) être très voisines des paraganglions. La discussion sur ce point continue entre les histologistes.

Aucune démonstration probante n'a été jusqu'ici apportée en ce qui concerne la glande tympanique que Kohn place parmi les paraganglions ainsi que la glande coccygienne.

Mais pour cette dernière l'auteur allemand s'est trompé ou plutôt a négligé de faire des recherches de vérifications.

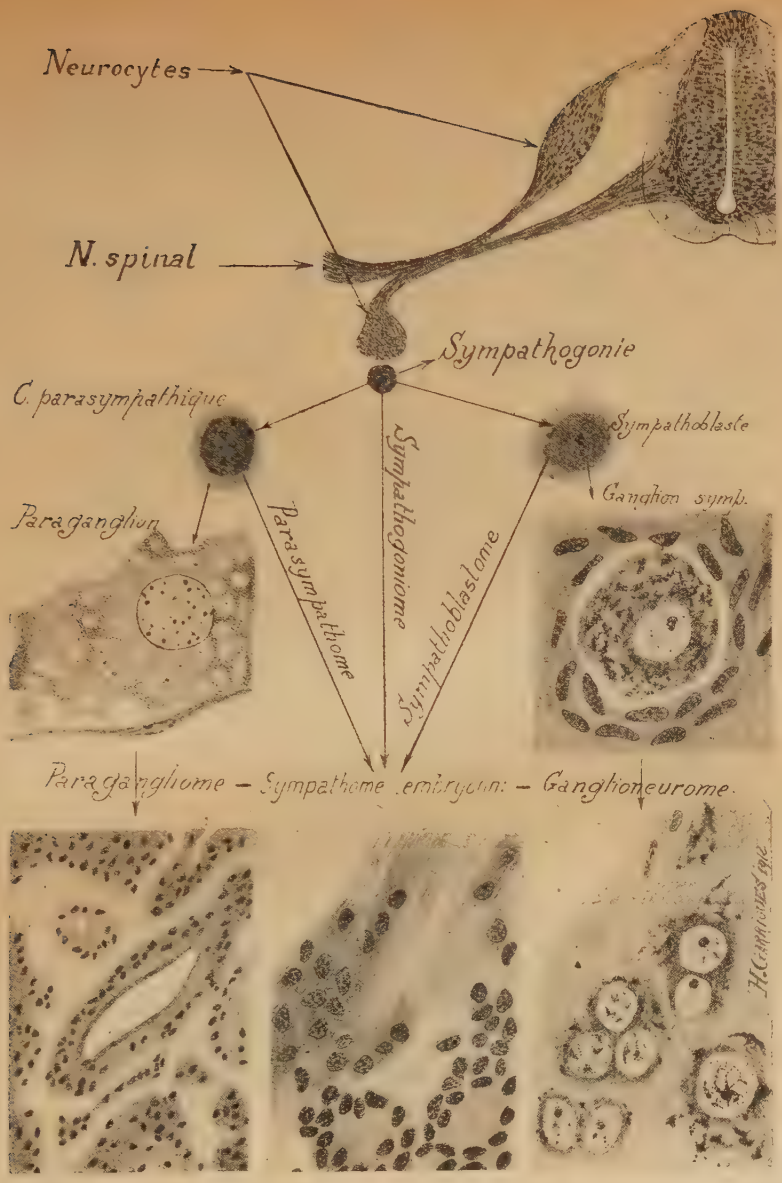

FIG. 1.

Schéma figurant les rapports des diverses néoformations issues du sympathique et de ses paraganglions. En haut la moelle, les racines et le ganglion rachidien. Les deux flèches issues des neurocytes indiquent la présence initiale (selon Kohn) de ces éléments indifférenciés communs aux diverses ébauches ; celle du sympathique est désignée par la flèche inférieure ; on voit au-dessous la sympathogonie initiale. De celle-ci sont issues les deux lignées divergentes à gauche celle du paraganglion normal (médullaire surrénale avec ses grains chromaffines, ses enclaves et vacuoles d'excrétion au contact de l'endothélium sanguin) au-dessous paraganglions avec dispositions périthéliales.

A droite lignée nerveuse, cellule ganglionnaire adulte avec sa capsule et dispositions du ganglioneurome typique (variété cellulaire). Au milieu, les flèches issues des divers stades convergent vers le type indifférencié du sympathome embryonnaire (fibrilles et rosettes) (Alezais et Peyron, 1912).

Il fut probablement induit en erreur par les conclusions antérieures d'un auteur suédois Jacobson qui avait cru obser-

Fig. 2.

Coupe oblique de la région cœliaque chez un chien nouveau-né intéressant les formations glandulaires nerveuses et lymphoïdes.

gly, ganglion lymphatique ; *c. c.*, corticale surrénale, accessoire en voie de régression ; *n. sy.*, cordon du plexus solaire ; *c. chr.*, paraganglion lombaire (organe de Zuckerkandl) (d'après Alezais et Peyron, 1911).

ver l'origine sympathique du glome. En fait les études de Peyron et Valois sur son développement embryologique devaient établir *qu'il appartenait au système des glomes myo-*

artériels ou anastomoses artério-veineuses dont l'origine est mésenchymateuse.

D'autre part les études histologiques de Stœrck et de Schumaker établissaient l'absence de la réaction chromaffine au niveau de ses éléments cellulaires, *homologues ou dérivés de*

Fig. 3.

Empruntée à Lydia Felicine. Représente une lacune axiale de la médullaire surrénale normale. On voit que cette cavité de forme irrégulière creusée au sein d'un cordon glandulaire est contiguë à la paroi d'un capillaire veineuse. Ainsi s'expliquent les cavités sanguines intra-épithéliales si fréquentes dans le paragangliome.

ceux de la tunique musculaire de l'artère sacrée moyenne (1).

D'autre part le point de vue spécial auquel s'est placé Kohn au début de ses recherches : a savoir l'existence dans les ganglions sympathiques d'éléments chromaffines isolés, de forme irrégulière ou étoilée, le conduisit à envisager ce tissu *comme une émanation sympathique de type spécial plutôt*

(1) Il est regrettable que des monographies physiologiques aussi documentées que celle de Tournade citée plus loin continuent de placer la glande coccygienne parmi les paraganglions. Le résumé des recherches de Peyron et Valois a été apporté dans une note à l'Académie des Sciences en 1918.

nerveux qu'épithélial. Cette conception n'était pas exacte et les recherches fondamentales de Grynfeltt, en particulier la découverte par cet auteur de la granulation chromaffine, démontrèrent la nature glandulaire endocrine des corps suprarénaux des Sélaciens, comme de la médullaire surrénale des Mammifères. Les principales réactions histo-chiniques sont les suivantes.

Réaction de Henlé (chromaffinité).

Méthode de Vulpian (coloration violette au contact d'une solution de perchlorure de fer).

Méthode de Mulon (coloration brun noirâtre par l'action de l'acide osmique disparaissant après lavage à l'eau, méthode récemment modifiée par Cramer qui obtient une coloration élective stable des granulation après fixation aux vapeurs d'acide osmique).

Enfin réaction à l'argent décrite en 1905 par Laignel-Lavastine ; après la méthode de Cajal à l'argent réduit, la médullaire est imprégnée en noir, le cortex restant clair.

Ces diverses réactions sont positives avec l'adrénaline elle-même. Nous renvoyons pour les problèmes d'histo-chimie qu'elles soulèvent à l'importante revue critique du Prof. Da Costa (*Bull. D'hist. Appliquée*, janvier 1926), à celles de Verne et de Cordier (*Bullet. Histologie*, mai-juin 1930).

Soulignons simplement que la réaction chromaffine n'est *plus considérée aujourd'hui comme constante, nettement définie ou rigoureusement spécifique.* C'est d'ailleurs ce qui explique (en partie) les discussions toujours en cours sur la nature des cellules de la glande carotidienne et sur les amas sympathicotropes des glandes génitales.

« *La réaction chromaffine, écrit Da Costa, n'est pas indispensable pour caractériser histologiquement le tissu paraganglionnaire.*

N'importe quelle bonne fixation et quelle bonne coloration nous le font connaître. De Winiwarter a bien raison de le dire, et ce n'est pas seulement lui qui même sans l'aide de fixateurs au bichromate a pu identifier des paraganglions. »

Telles sont, réduites à l'essentiel, les notions indispensables pour aborder l'histogenèse et la physio-pathologie des Paragangliomes

II. — **Les méthodes de recherche et de dosage de l'adrénaline ou paragangline.**

A. *Méthodes physiologiques.*

La plus employée est la réaction d'Ehrmann ; on connaissait depuis longtemps la mydriase déterminée par l'injection intra-veineuse d'adrénaline. Meltzer et Auer établirent que la mydriase pouvait être obtenue par la simple instillation d'une solution d'adrénaline dans le cul de sac conjonctival *après l'extirpation préalable du ganglion cervical supérieur qui rend en effet le muscle dilatateur de la pupille plus sensible.* Ehrmann montra alors que le bulbe oculaire du crapaud réagissait ainsi à l'immersion dans une solution d'adrénaline encore plus diluée (au 20 millionième). La dilatation étant maxima au bout d'une demi-heure peut persister longtemps ; le bulbe du côté opposé sert de témoin. On conçoit que cette précieuse réaction ait été immédiatement utilisée. *Malheureusement elle est loin d'être spécifique.* En effet on peut l'obtenir à l'aide de solutions concentrées de chlorure de sodium, du sérum de sujets anesthésiés par l'éther ou le chloroforme, et avec des extraits endocrines divers. Signalons enfin une méthode sûre mais plus longue qui utilise l'action hypertensive de la surrénale ; elle a été mise au point par Cushing et plus récemment en France par Tiffeneau et Richaud. Elle consiste à comparer les courbes obtenues par injections intra-veineuses à un animal de la solution à doser et d'une solution d'adrénaline à titre connu (voir thèse Lohéac p. 92-93).

Parmi les autres méthodes mentionnons les suivantes :

1° Mayer : contraction de segments isolés d'artère pulmonaire immergées dans du sérum adrénaliné.

2° Méthode de divers auteurs (Cannon, Stewart, Rogoff et Hoskins), utilise l'action de l'adrénaline sur la musculature digestive ; inhibition du tonus et des mouvements rythmiques de la musculature digestive.

3° Fraenkel. Utilisation de l'hypersensibilité de l'utérus de la lapine qui réagit à des solutions de 1/20 millionième.

B. *Réactions colorimétriques de l'Adrénaline.*

1° Réaction à l'iode (Abelous, Soulié et Toujean). Coloration rose par addition de teinture d'iode dont on enlève l'excès par agitation en présence de l'éther, sensibilité à 1/2 millionième (Ewins), utilisée avec diverses modifications par Schur. Halle, Seidel, Fraenkel, Allen, Ewins et Moreschi).

2° Réaction au ferricyanure de potassium (Cevidalli) coloration rouge persistante.

3° Réaction à l'oxyde de manganèse (Zanfrognini) coloration rouge, sensibilité au 1/millionième.

4° Réaction au persulfate sodique (Pancrazio) coloration rose ou rouge intense selon la quantité d'adrénaline présente dans le liquide traité. Sensibilité à 1/5 millionième.

5° Réaction à l'acide phosphotungstique (Follin, Cannon et Denis). Sensibilité à 1/5 millionième.

6° La méthode colorimétrique la plus précise serait celle de Bailly qui utilise le mélange suivant : acétate de sodium en solution 1 gr. ; Pour 8 cmc. d'eau distillée et bichlorure de mercure à 5 % III gouttes.

On observe au contact de l'adrénaline une coloration rouge intense assez stable pour se prêter au dosage colorimétrique par comparaison avec une solution d'adrénaline à titre connu. Il faut bien remarquer que ces méthodes colorimétriques exigent une série de conditions favorables qui ne sont pas toujours réalisables, la présence d'acides libres, de substances protéiques etc., peut conduire à des erreurs et surtout certains composés organiques plus ou moins apparentés à l'adrénaline (bases ammoniacales etc...) peuvent donner précisément les mêmes réactions colorantes. Enfin un dernier point important reste à discuter, *c'est le rôle de l'autolyse cadavérique.*

a) En ce qui concerne la réaction chromaffine on sait depuis longtemps que les histologistes ne s'accordent pas sur le nombre d'heures au bout desquelles elle disparaît (12 suivant Stilling alors que Wiesel a vu l'observer après 20 heures et Kohn après 30).

b) Pour la réaction de Vulpian, Ciaccio a réussi à la retrou-

ver quelques jours après la mort, mais Battelli ne l'observe plus après 48 heures. Cevidalli et Leoncini (1910) ont utilisé plusieurs méthodes colorimétriques sur des animaux différents. Ils ont réussi à retrouver les réactions au bout de 8 jours chez l'homme et après deux à trois mois chez le Bœuf ; en notant même qu'*au cours de la putréfaction elles semblent devenir plus nettes, ce qui tendrait à démontrer qu'elles ne sont pas spécifiques* (Ptomaines). Par contre Porak croit que l'autolyse diminue l'activité hypertensive des extraits surrénaux. Il en est de même lorsqu'ils sont maintenus à l'obscurité dans une armoire sèche. La question a été reprise par Mouriquand et Leulier, puis par Lohéac en utilisant le vide sulfurique, modification technique très importante puisque par 24 heures de ce vide *la quantité d'adrénaline est presque doublée.*

« *Tout semble se passer, écrivent les auteurs lyonnais, comme si dans la capsule surrénale fraîche l'adrénaline était au moins partiellement engagée dans une combinaison qui la dérobe presque entièrement à l'action des réactifs et que peu à peu elle se libère après la mort par un mécanisme qui reste à préciser.* »

Ils admettent ainsi l'existence d'une adrénaline virtuelle qui existerait à l'état dissimulé sous une forme non décelable par les réactifs habituels et qui apparaît après un séjour dans le vide sulfurique. Cette méthode les a conduits à conclure que 24 heures d'autolyse cadavérique (cobaye) font disparaître une proportion considérable (de la moitié aux 4/5) de l'adrénaline surrénale. On trouvera les résultats détaillés dans la thèse de Gojon. Langeron et Lohéac aprés des études prolongées confirment absolument ce dernier point et pensent que l'*autolyse fait disparaître d'abord l'adrénaline virtuelle puisque* :

« *après 24 heures, l'adrénaline se trouve presque entièrement à l'état libre et le vide sulfurique ne donne plus lieu ou à peine aux phénomènes d'enrichissement en adrénaline* ».

Ils rappellent avec raison à ce propos les conclusions déjà anciennes de quelques auteurs ; ainsi Battelli soutenait que l'adrénaline se forme dans les surrénales par transformation d'une proto-adrénaline qui serait produite par les muscles

et les centres nerveux. D'autre part l'éminent pathologiste italien Ciaccio avait pensé que les granulations de la substance médullaire *correspondaient à deux substances distinctes* : 1° une substance chromaffine proprement dite disparaissant quelques heures après la mort ; 2° une substance sidéraffine réagissant au perchlorure de fer, persistant et même augmentant pendant 24 heures, et qui seule se retrouve dans les vaisseaux. Il en avait déduit que la substance sidéraffine proviendrait de la transformation de la première et représenterait le produit de sécrétion. On pourrait ainsi lier : adrénalinogène et adrénaline de la même façon que zymogène et enzyme. Cette notion dans l'intérêt histophysiologique n'est pas douteux, ne paraît pas depuis avoir été reprise dans l'étude de la question. En définitive on doit actuellement conclure à la suite de Lohéac : 1° qu'un dosage de l'adrénaline pour avoir de la valeur doit être pratiqué très tôt ou même aussitôt après la mort. 2° que pour apprécier la quantité totale d'adrénaline il faut mettre immédiatement les glandes pendant 24 heures au vide sulfurique. Nous ajouterons que l'*origine et la signification de cette adrénaline virtuelle ainsi libérée appelle de nouvelles recherches.*

III. — Destinée et mode d'élimination de l'adrénaline. Les tests fonctionnels.

Elle disparaît suivant les uns par oxydation (en particulier au niveau du foie) selon les autres elle serait éliminée par l'urine ; cette dernière hypothèse a contre elle le fait que la néphrectomie (Cybulsky) ne retarde nullement l'élimination ; il semble donc que l'hormone soit neutralisée ou détruite sur place par les tissus eux-mêmes conformément aux expériences anciennes de Livon sur un chien dont le membre est maintenu en état de tétanisation. L'adrénaline d'autre part est détruite dans un milieu alcalin (on réussit par des injections intraveineuses de substances acides à prolonger dans la proportion de 1/5 son action hypertensive. Les expériences de Trendelenburg montrant que chez la grenouille 15 secondes

suffisent après injection intra-veineuse pour faire disparaître les trois quarts de l'adrénaline introduite et la disparition de l'hypertension coïncide avec la disparition de l'adrénaline démontrable. Toutefois certains auteurs, Weiss, Harris, Jackson, Devos-Kochmann, croient à la persistance d'un résidu d'adrénaline même après la disparition des phénomènes physiologiques.

Le taux d'excrétion de l'hormone dans le sang veineux surrénal et sa dilution ultérieure dans la circulation veineuse puis artérielle font l'objet d'opinions contradictoires. Dans la veine surrénale les estimations varient entre $\frac{1}{350.000}$ et $\frac{1}{10.000.000}$ Stewart et Regoff admettent même une dilution de 1 billionième. Dans la veine cave sa concentration est déjà 5 fois moins forte; dans le sang artériel de l'homme, elle a été retrouvée par Batelli (sérum concentré de chien) mais son taux n'est pas établi, et son existence y a été niée par Gley et Hoskins.

Goldzieher auquel nous empruntons ces données remarque avec raison que ces dosages, faits exclusivement d'après des réactions physiologiques, ne tiennent pas compte des variations probables d'activité consécutives aux changements physico-chimiques du sang (modifications électrolytiques pH, concentration lipoïdique etc). Il conclut finalement que nous ne pouvons pas apprécier le taux normal d'adrénaline dans les divers segments de l'appareil vasculaire ; les études de Gley et ses collaborateurs l'avaient également indiqué depuis longtemps.

Nous renvoyons pour la question des tests permettant de déceler cliniquement l'hyperadrénalisme médullaire au livre de Parisot et Richard (Les glandes endocrines et leur valeur fonctionnelle, chez Doin 1923). On y verra que la question est peu avancée pour ce qui nous intéresse, les éléments du diagnostic restant incertains ; en effet même lorsque les tests sont positifs il est difficile de faire la part de ce qui revient à l'action de l'hormone elle-même ou au degré de tonus sympathique qui lui est lié ; le réflexe oculo-cardiaque n'apporte pas des éléments de précision suffisante. On peut retenir

comme ayant une certaine valeur : *a*) l'épreuve de l'atropine : après instillation, mydriase soudaine et intense chez un sujet hyperadrénalinémique ou sympathycotonique ; b) l'épreuve du nitrite d'amyle : hypotension initiale et accélération du pouls plus marquée et plus rapide en cas d'hyper ; *c*)l'épreuve de Loewi, quatre instillations successives d'adrénaline en vingt minutes, dilatation pupillaire intense en cas d'hyper. L'épreuve d'Epinger et Hess : absorption de sucre suivie d'injection intra-musculaire de 1 cmc. d'adrénaline au $\frac{1}{1.000}$ Tachycardie, hypertension, pâleur de la face, diurèse, glycosurie, plus marquées en cas d'hyper. Réaction assez irrégulière et de simple probabilité. Cette insuffisance des méthodes d'investigations toutes indirectes et approximatives explique les conclusions contradictoires des mémoires signalés plus loin ; un immense progrès serait réalisé le jour où on pourrait caractériser l'adrénaline active du sérum sanguin. Actuellement cette éventualité paraît improbable en raison de la disparition ou diminution très rapide de l'hormone dans la circulation. Il est probable également, surtout dans les tumeurs à hypersécrétion massive avec décharges veineuses intermittentes, que l'hormone excrétée, incomplète ou impure, doit laisser un gros résidu inactif.

CHAPITRE II

HISTORIQUE

Les tumeurs des paraganglions et des capsules surrénales constituent un objet d'étude particulièrement favorable pour établir l'importance des données embryologiques dans les problèmes de l'évolution et de l'origine des néoplasmes.

Jusqu'aux études d'Alezais et Peyron, l'incertitude et la confusion régnaient sur ces divers groupes, simplement parce que le dualisme embryologique et histophysiologique du système surrénal n'ayant pas été démontré ou vulgarisé d'une façon satisfaisante, les pathologistes n'en avaient pas encore tiré parti.

« Le développement de la capsule surrénale, disait Lecène en 1904, n'est pas encore connu d'une façon définitive et l'ancienne opinion de Balfour qui admettait une origine distincte pour la substance corticale (mésodermique) et la substance médullaire (ectodermique) n'est plus admise par tous ; aussi ne pouvons-nous en tirer aucune déduction pour la classification des tumeurs de cet organe. »

Pilliet, guidé par l'idée théorique de l'origine vasculaire du sarcome, admettait que les tumeurs épithéliales se développaient plutôt aux dépens de la corticale et les sarcomes plutôt aux dépens de la médullaire qui est plus riche en vaisseaux.

Wooley décrivit sous le nom de mésothéliome, un cas intéressant de tumeur surrénale épithéliale qui lui paraissait présenter simultanément une prolifération conjonctive et il chercha à rattacher cette double tendance évolutive à l'origine mésodermique de la glande surrénale.

De 1906 à 1912 Alezais et Peyron s'appuyant sur une série de recherches embryologiques récentes, sur leurs propres étu-

des relatives au développement du paraganglion de Zuckerkandl chez le chien, et sur la comparaison d'un nombre considérable de tumeurs humaines et animales, apportèrent la notion et les caractères généraux du groupe des paragangliomes.

Ils montrèrent l'erreur de la conception uniciste de Gottschau suivant laquelle les 2 substances corticale et médullaire naissaient d'une formation mésodermique initiale et ne se différenciaient que secondairement à la fin de la vie fœtale (1).

Elle était en contradiction, non seulement avec les données de l'embryologie comparée, déjà apportées par divers auteurs (Soulié, Célestino Da Costa etc.), mais avec des faits anatomo-pathologiques sur lesquels ils attiraient l'attention tels que l'aplasie limitée à la substance médullaire des anencéphales et la dégénération totale du cortex avec médullaire intacte ou même hyperplasiée. (C. R. S. Biologie, Peyron et Pezet, 1910).

« *Le cycle évolutif de Gottschau peut donc être maintenu surtout, disaient-ils, en ce qui concerne le rôle régénérateur de la glomérulée, mais il doit être limité à la substance réticulée.* »

C'est pour ces mêmes raisons que nous ne pouvons souscrire à des assertions comme celles d'Ameuille. « En considérant, dit cet auteur, combien facilement chez le cheval comme chez l'homme les cellules de la médullaire prennent les caractères de celles de la corticale et vice versa, on peut se demander s'il est bien indispensable de préciser autant le point de départ des tumeurs qui naissent de la surrénale.

Cette recherche, à notre avis, est d'autant plus importante qu'elle se rattache à une question fondamentale de physio-pathologie, celle de l'origine et de la topographie de l'adrénaline.

Contrairement aux vues de certains auteurs (Abelous, Soulié et Toujan) il nous paraît que la médullaire est seule adrénalino-

(1) Cette formation initiale dérivait elle-même du mésenchyme contign aux parois veineuses (veine cave supérieure, etc.). Un peu avant la naissance, des cordons épithéliaux se détachaient de la périphérie du cortex et migraient vers la région centrale pour former la médullaire. L'évolution se continuait chez l'adulte de telle sorte que la périphérie de la surrénale était le siège d'une néoformation continuelle tandis que dans la médullaire s'effectuait une destruction permanente d'éléments destinés à se perdre dans le sang de la veine centrale. Gottschau reconnaissait ainsi quatre zones dans la surrénale : bulbeuse, germinative, fasciculée, consomptive, celle-ci correspondant à la médullaire et à la réticulée réunies.

gène et à la dualité embryologique se surajoute donc une dualité histologique, qui est en même temps une dualité fonctionnelle, et aboutit à une dualité pathologique. »

La série de leurs publications que l'on trouvera plus loin groupées à l'index bibliographique, devait ainsi conduire à mettre en évidence 3 types néoplasiques distincts. Leurs caractères sont exposés dans le tome II du livre du professeur Ménétrier sur le cancer et il nous suffira de les résumer.

1° *Le Paragangliome.* — Issu d'éléments glandulaires adultes, il peut prendre au niveau de la glande carotidienne, un caractère de malignité ordinairement atténuée.

Au niveau de la surrénale leur mémoire de 1911 note que le paragangliome peut se développer chez les sujets jeunes et garde une évolution bénigne (fait que nous allons pouvoir expliquer plus loin grâce aux documents anatomo-cliniques nouveaux qui, à cette époque, faisaient défaut).

« La production de cette hypertrophie simple de la substance médullaire, écrivaient-ils, ne paraît nullement liée à l'existence simultanée d'une sclérose. Elle semble au contraire émancipée de ce lien étiologique que l'étude classique des cirrhoses du foie (Sabourin), de la surrénalite nodulaire (Letulle et Pilliet), de certaines scléroses du rein et du corps thyroïde, semblait avoir imposé aux adénomes glandulaires. »

En 1917, Peyron, dans sa thèse à propos d'un cas malin développé chez le cheval, complète la description de cette tumeur endocrine. Il annonce dès cette époque comme très probable qu'elle doit déterminer de l'hyperadrénalinémie, des accidents d'hypertension ou d'artério-sclérose :

« On peut admettre comme vraisemblable, disait-il, le passage dans la circulation veineuse d'un excès d'adrénaline (ou de substances dérivées), en rapport avec l'hypertrophie réalisée et surtout l'intensité de la fonte holocrine des éléments glandulaires.

Mais cette notion de l'adrénalinémie au cours de l'évolution des paragangliomes devra s'appuyer sur des données physiologiques et anatomo-pathologiques (recherches de lésions vasculaires sur les animaux ou les sujets porteurs de tumeurs) qui font jusqu'ici défaut. La valeur hypertensive des extraits de l'adénome médullaire, vérifiée par plusieurs auteurs, doit être considérée comme solidement établie. Il n'en est pas de même de celle

des extraits corticaux à laquelle certains auteurs (Josué Bloch) voudraient reconnaître la même signification, en vue de l'extension de certaines notions théoriques relatives à la genèse des états artérioscléreux. »

Les observations groupées plus loin vont apporter une confirmation rigoureuse de ces conclusions théoriques simplement basées à l'origine sur l'embryologie et la pathologie comparée.

Peu après les mémoires d'Alezais et Peyron on trouve dans la littérature de langue allemande une série de cas confirmatifs.

Les plus intéressants sont ceux de Suzuki, de Orth : et en Suisse ceux des professeurs Hedinger (de Bâle) et Wegelin (de Berne) en 1912.

Leur analogie est telle qu'ils paraissent calqués les uns sur les autres. Mais tous ces cas presque identiques représentent des documents d'ordre surtout anatomo-pathologique. Par contre les mémoires plus récents de Thomas, de Biebl et Wichels (1925) et de Schroder (1928) envisagent également la physio-pathologie et les rapports avec l'hypertension. Mais en fait l'étude anatomo-clinique proprement dite, c'est-à-dire du syndrome cardio-vasculaire des paragangliomes, *a été ouverte et surtout poursuivie en France par les observations initiales de Labbé, de Vaquez, et de leurs collaborateurs.* Elles ont ensuite été l'objet d'études critiques de Langeron et Lohéac portant d'ailleurs sur les tumeurs surrénales en général. La thèse de Lohéac (Lille 1928) malgré qu'elle ne porte pas sur le paragangliome surrénal proprement dit marque une date importante dans l'étude du syndrome clinique qui lui correspond. Tout récemment enfin la chirurgie, comme il fallait s'y attendre a pris la possession de la question et l'observation américaine de Shipley représente un brillant succès thérapeutique à son actif.

Le paragangliome surrénal d'abord considéré comme une pure curiosité anatomo-pathologique, est désormais entré dans l'étude pratique des tumeurs des glandes endocrines et nous sommes convaincus que sa fréquence et son syndrome clinique cesseront désormais d'être méconnus.

Les déductions qu'on peut tirer de l'étude de cette tumeur

pour la pathologie générale des capsules surrénales et en particulier leur dualisme histo-pathologique ont déjà été exposées dans la thèse de Font (Montpellier, 1912), faite sous l'inspiration d'Alezais et Peyron.

Les faits nouveaux groupés dans notre travail en confirment pleinement les conclusions.

2° *Le cortico surrénalome.* — C'est la tumeur surrénale la plus fréquente aussi bien dans sa variété adénomateuse bénigne (surrénale sénile) que dans sa variété maligne souvent bilatérale, qui dans l'enfance, l'adolescence et même chez les adultes jeunes, se traduit par un syndrome variable : de puberté précoce, de virilisme, de pseudo-hermaphrodisme, de gigantisme ou d'obésité. De nombreuses études ont été consacrées aux tumeurs du cortex. En France, Roussy et Ameuille en ont présenté des cas pour l'Association Française pour l'étude du cancer. Il faut mettre au premier plan le mémoire fondamental de Glynn (*Quarterly journ. of medicin*, 1911-1912). Mentionnons d'autre part l'étude importante de Montpellier et Nyka chez le cheval (*Bull. ass. pour l'étude du cancer*, déc. 1926, travail du laboratoire de Peyron). Citons encore le mémoire de Gibson (*Journ. of Urology*, 1927).

3° *Sympathome embryonnaire et ganglioneurome.* — Ces deux types néoplasiques entres lesquels on observe des formes intermédiaires ont néanmoins dans la majorité des cas des caractères histologiques et cliniques distincts.

A. Le premier, constitué par une néoformation maligne d'éléments indifférenciés du sympathique embryonnaire, s'observe de préférence chez les enfants. On trouvera dans la thèse de Bérard l'étude anatomo-clinique de ses deux variétés.

1° *Le type Pepper.* — A la naissance ou dans les premières semaines — accroissement rapide de l'abdomen et cachexie progressive. A l'autopsie tumeur surrénale — foie énorme avec noyaux volumineux qui en imposèrent longtemps, pour la tumeur primitive, pendant la période initiale où on croyait à la nature sarcomateuse banale des lésions. Les études de révision d'Alezais et Peyron montrèrent qu'il s'agissait de sympathomes ou de parasympathomes suivant que les ébauches correspondaient au sympathique proprement dit ou à ses paraganglions.

2° *Type Hutchison.* — Age d'apparition ordinairement supérieur à trois mois, prédominance dans le sexe mâle à l'inverse du précédent, tumeur surrénale souvent méconnue cliniquement, métastases prédominantes et constantes au niveau du crâne (os et méninges) et spécialement dans la région temporo orbitaire (ecchymose palpébrale précoce et exophtalmie).

B. Le ganglioneurome à l'état typique ou bénin est constitué de cellules nerveuses différenciées ; ses variétés malignes dont la fréquence était restée longtemps méconnue passent par des transitions progressives au type précédent (1).

(1) Le schéma de la figure 1 montre les différences et les liens génétiques de ces diverses lignées néoplasiques issues du paraganglion.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Première série.

Cas pour la plupart anciens dans lesquels le syndrome cardio-vasculaire fait défaut (ou n'est pas signalé). 17 observations.

I. Berdez, 1892. — Homme, 70 ans, petite tumeur surrénale Simple découverte d'autopsie.

II. Perley, cité par Herxheimer. — 1 cas (mémoire non consulté).

III. Manasse, 1892 et 1896. — Tumeur du volume d'un œuf de poule chez une vieille femme.

IV. Bergstrand, 1909 (mémoire non consulté).

V. Laignel-Lavastine et Aubertin, 1908. — Homme, 35 ans. Tuberculeux mélanodermique, nodule du volume d'un pois.

VI. Wiesel, 1909. — Enfant, 2 ans 1/2. Tumeur surrénale. Artériosclérose généralisée et très marquée.

VII et VIII. Suzuki, 1909 et 1910. — Deux cas.
1° Femme, 60 ans. Tumeur surrénale coexistant avec une neurofibromatose cutanée ; 2° femme, 62 ans. Albuminurie ; tumeur médullaire bénigne.

IX. Wiesel-Neusser, 1910. — Homme, 43 ans. Tumeurs bilatérales kystiques et hémorragiques. Recherche de l'adrénaline positive dans les deux tumeurs.

X. Kawashima, 1911. — Femme, 33 ans. Morte d'infection puerpérale. Tumeur surrénale gauche, volume d'un abricot, neurofibromatose cutanée. Malade morte rapidement et qui n'a pu être l'objet d'une étude clinique minutieuse.

XI. Hedinger, 1911. — Femme, 34 ans. Tumeur sphérique de 10 cm. de diamètre. Grande cavité kystique (8 cm.). Pas de sclérose vasculaire. Forte chromaffinité de la tumeur. Bonne étude histologique.

XII. Herde, 1912. — Femme, 62 ans. Artériosclérose.

XIII. Wegelin, 1912. Femme, 39 ans. Tumeur sphérique de la surrénale droite, 5 cm. de diamètre. Recherche de l'adrénaline positive par la réaction pupillaire et par diverses méthodes colorimétriques (iode, sublimé, perchlorure de fer, ferricyanure de potassium).

XIV. Thomas, 1915. — Femme de 80 ans. Tumeur du volume d'une noisette. Artériosclérose.

XV. Martin et Masson, 1923. — Femme de 45 ans, venue consulter parce qu'elle maigrissait et souffrait du côté droit de l'abdomen ; de plus elle présentait d'assez fréquentes crises de suffocation, détail intéressant qui, malheureusement, ne paraît pas avoir attiré l'attention dans le service de clinique chirurgical où elle fut opérée.

A l'examen on constate sous les fausses côtes droites une tumeur mobile et arrondie du volume d'un gros rein. Extirpation très laborieuse en raison des adhérences et des hémorragies. Mort 6 heures après l'opération. Pas d'autopsie.

On reviendra plus loin sur les particularités histologiques de ce cas très important qui aurait très probablement figuré dans le groupe des cas avec syndrome cardio-vasculaire si on avait recherché l'hypertension et la glycosurie.

XVI. Ménétrier (*Traité du cancer*, t. II). — Homme de 48 ans. L'examen détaillé de ce cas sera repris plus loin en raison de son importance particulière. Malignité avec métastases ganglionnaires.

XVII. Bonnamour, Doubrow et Montègue, (*Ann. d'Anat. Path.*, 1927). *Métastases pleurales des paragangliomes.* Cas très intéressant mais sur lequel les auteurs, du moins dans ce mémoire, ne donnent aucun renseignement clinique. Il s'agit d'un cas malin avec métastases pleurales. La tumeur surrénale montre les éléments caractéristiques avec granulations sidérophiles et vacuoles. On retrouve par places une kératinisation intense aboutissant à la formation de globes cornés, confirmation importante de ce caractère décrit par Alezais et Peyron, et sur lesquels certains auteurs avaient fait des réserves. Dans les métastases pleuro-

pulmonaires, aspect morphologique différent — on trouve de grosses cellules sphériques assez régulières mais moins différenciées que celles de la tumeur primitive, les globes ont disparu.

A ces observations toutes accompagnées d'un diagnostic histologique il faut ajouter d'autre part deux cas anciens publiés par Marchand et par Chauffard et qui nous sont indiqués dans le mémoire d'Herxheimer (*Ziegler's Beitrag*, t. 57, 1914); mais il ne donne pas les références, de sorte que nous n'avons pu consulter les mémoires originaux. Nous savons simplement que dans ce dernier cas une tumeur médullo-surrénale coexistait avec une neurofibromatose. Herxheimer d'autre part mentionne un cas personnel montrant la même coïncidence.

D'autre part, Bonnamour et Doubrow, à propos de l'observation que nous venons de résumer, font allusion à un ou plusieurs cas antérieurs (cas de Gravier et Bernheim) dans lequel les métastases ganglionnaires auraient conservé la structure de la tumeur primitive ; nous n'avons pu en retrouver l'indication bibliographique.

En résumé cette série de 17 cas de paragangliomes surrénaux n'apporte aucune donnée sur le syndrome vasculaire consécutif, mais ce dernier a dû rester souvent méconnu ; son existence est probable dans le cas XV et certaine dans le cas VI en raison du jeune âge du malade qui ne permet pas de rapporter des lésions vasculaires à une autre cause. La recherche de l'adrénaline dans la tumeur a été positive dans les cas IX et XIII, les seuls dans lesquels elle ait été effectuée. Une neurofibromatose cutanée plus ou moins étendue a été constatée dans les cas VIII et X ainsi que dans les observations non classées d'Herxheimer, de Marchand, de Chauffard. *Cette coexistence dans 5 observations a une importance considérable.*

2e SÉRIE.

Tumeurs avec syndrome cardio-vasculaire.

13 observations pour la plupart complètes du point de vue clinique, mais dont l'étude histologique est parfois succincte.

I. FRAENKEL (*Virchow, Archiv*, 1886). — Jeune fille de 18 ans. A 15 ans, palpitations, angoisse, vertiges et céphalée, ces phénomènes étant passagers et ne durant que quelques minutes, 4 mois après, nouvelles crises, troisième rechute l'année suivante; céphalée, vomissements, douleurs articulaires durant plusieurs semaines, tension artérielle augmentée, pouls à 112, fort et irrégulier, deuxième bruit du cœur éclatant, rétinite albuminurique bilatérale, épistaxis. Le 20 décembre, albuminurie importante Œdème malléolaire. Mort.

Autopsie. — Légère hypertrophie du cœur, tumeur surrénale droite du volume d'une noisette, et du volume du poing à gauche.

Histologiquement : l'auteur conclut à un angiosarcome pour la surrénale gauche et à un sarcome pour la droite. En fait pour cette dernière, la plus importante, la révision de l'observation nous fait conclure avec Lohéac à un paraganglíome (volumineux éléments dont certains plurinucléés, etc...).

Dans les reins, simples lésions épithéliales de date récente. En résumé, cas typique de paraganglíome avec hypertension.

II. ROBERT (*Thèse de Lyon*, 1899). — Homme, 46 ans. Tumeur dans la région rénale droite. Hypertension, ni albumine, ni sucre dans les urines, mais phosphaturie. Intervention. Extirpation partielle. Mort.

A l'autopsie, grosse tumeur surrénale droite (700 gr.) avec envahissement secondaire du rein. L'examen histologique de Dor montre l'analogie des cellules épithéliales avec celles de la médullaire. Ici encore le diagnostic rétrospectif de paraganglíome est certain et ce cas aurait un intérêt spécial en raison de la malignité probable.

III. ORTH (*Sitz. Kon. Akad.* Wissen., 1914). — Homme, 47 ans. Glycosurie en 1912. Albuminurie persistante en juin 1913. A ce moment cœur dilaté, pouls 100-110, tension 23-14 ; épanchement pleural droit, anasarque. Mort en juillet.

Autopsie. — Tumeur médullo-surrénale droite du volume d'un œuf de canard, hypertrophie et dilatation du ventricule gauche, aorte scléreuse. Histologiquement paraganglíome. Recherches de l'adrénaline pratiquée par les procédés biologiques (pupille)

et chimiques (perchlorure de fer). Abondant contenu d'adrénaline (malgré que l'autopsie ait été faite deux jours seulement après la mort).

IV. Labbé, Tinel et Doumer (*Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1922). — Femme, 28 ans. Hospitalisée en février 1921, pour vomissements accompagnés de troubles nerveux survenant à intervalles réguliers. La crise est annoncée par une sensation de malaise avec refroidissement et engourdissement des extrémités, pâleur de la face, vasoconstriction des mains et des pieds ; puis apparaît une sensation de constriction épigastrique avec nausées bientôt suivies de vomissements. Les troubles gastriques persistent de une à deux heures, ensuite apparaissent des palpitations avec accélération notable de la tachycardie habituelle chez cette malade. Vasodilatation extrême de la face et du cou et de la poitrine, extrémités cyanosées. Fatigue et courbature persistant pendant plusieurs heures, anurie pendant la crise. Crises atténuées consistant en constriction épigastrique et signes de vasoconstriction périphérique suivie de réaction vultueuse sur la face et du cou. Réflexes oculo-cardiaques accentués, signes de vasoconstriction périphérique suivis de réaction vultueuse de la face et du cou. Réflexes oculo-cardiaques accentués, pouls entre 100 et 110, tension artérielle 15-10. Ni albumine ni sucre. Etat basedowien fruste. La malade quitte l'hôpital.

La malade rentre à l'hôpital le 17 septembre 1921. Les crises surviennent actuellement presque tous les jours, élévation de la tension artérielle atteignant 26/18. Mais cette tension est extrêmement irrégulière variant d'un jour à l'autre et même d'une heure à l'autre et ne paraissant pas avoir de rapports constants avec l'apparition des crises. Albuminurie également variable disparaissant à certains jours. Le chiffre de l'urée sanguine est lui-même très variable, variations thermiques curieuses, état subfébrile avec paroxysme de 39,5 ou 40. Mydriase habituelle, réflexe oculo cardiaque dénote sympathicotonie. Une injection de 0,1 mm. d'adrénaline détermine une glycosurie assez persistante.

Trois crises d'œdème aigu du poumon par hypertension excessive et défaillance passagère du myocarde, la troisième provoque la mort.

Autopsie. — Cœur, petit, globuleux, pesant 340 gr., aorte souple. Tumeur surrénale gauche du volume d'une mandarine adhérente au pôle supérieur du rein et infiltrée par une hémorragie interstitielle, coque fibreuse.

Histologiquement, paragangliome. Pas de sclérose rénale mais simples hémorragies interstitielles, témoignage des « coups de pression ».

V. Oberling et Jung (*Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1927). — Femme, 38 ans. Au terme de sa deuxième grossesse, hypertension 29/19, assez forte albuminurie, cylindres hyalins et granuleux, céphalée violente. Au bout de deux jours la tension monte à 22/15 et demie sans cause apparente ; elle descend à 17/12 et demie, pour remonter ensuite à 20/15. La malade accouche. Deux heures après la délivrance elle devient pâle, le pouls monte à 150. Il n'existe cependant ni rupture utérine ni hémorragie. Tension 13/12, le pouls devient imperceptible et la mort survient.

Autopsie. — Cœur 450 gr. Myocarde pâle et ferme. Au-dessus du rein gauche, tumeur du volume du rein, de consistance ferme : sous la capsule tissu mou constitué par une masse difluente rouge brunâtre. Histologiquement, paraganglione typique.

VI. XI[e] Congrès de Médecine des pays du Nord. 1923. — Kerpolla cite un cas personnel de tumeur surrénale avec cas d'hypertension paroxystique (mémoire non consulté).

VII. Biebl et Wichels, 1925 (*Virchow's Archiv für Path. Anatomie*, 1925).— Homme, 36 ans. Malade depuis 5 ans. Pseudo-bulbaire atteint de néphrite chronique avec diabète.

Nécropsie. Hypertrophie du cœur, artériosclérose, foyers d'hémorragies cérébrales.

Tumeur bi latérale des surrénales : à gauche de la dimension d'un œuf ; à droite quatre nodules de la grosseur d'une cerise inclus entre deux feuillets de la corticale. Histologiquement : paraganglione chromaffine.

VIII. Kurt-Schroder (*Virchow Archiv*, 1928). — Femme de 45 ans, malade depuis 5 ans. Asthénie, amaigrissement. Depuis 6 mois polyurie, polydipsie, sucre, albumine. Pouls 120/140. Tension sanguine 22/14. Insuline sans action. Mort par bronchopneumonie.

Autopsie. — Surrénale gauche remplacée par une tumeur de la grosseur du poing, encapsulée, énucléable.

A droite, tumeur analogue plus petite. Hypertrophie du cœur gauche, artériosclérose, aorte athéromateuse et élargie. Reins scléreux, pancréas lipomateux.

Histologiquement : Endartérite de l'aorte et de la fémorale : paraganglione. Myocardite chronique, stéatonécrose pancréatique limitée, rareté des ilôts de Langherans. Néphrite interstitielle.

IX. Mayo, 1927. — Femme, 32 ans. Entrée à la clinique Mayo juin 1927 pour des crises de dyspnée avec céphalée, tachycardie, vomissements, remontant à 18 mois dont la fréquence et la gravité vont en augmentant. Uni ou bi quotidiennes durant des pé-

riodes de six à huit semaines, elles duraient de une heure à trois heures et étaient suivies d'un état de prostration.

Malade asthénique, amaigrie : pâle, pression artérielle 130 82. En juillet crise sévère, T. A. 28/18, puis 30/18, faciès anxieux, pupilles dilatées, sueurs froides, distension des veines du cou. Œdème pulmonaire fugace. Les médications hypotensives restent inopérantes. L'existence de violentes douleurs abdominales rapprochées des symptômes précédents fait décider une laparotomie abdominale. On trouve au niveau de la surrénale gauche une tumeur encapsulée de dimension 6 c. 4 c., dont l'énuclation entraîne une abondante hémorragie et donne l'impression d'un ganglion nerveux de couleur grise passant au jaune orangé après passage au formol, il fait songer à un adénome cortical, mais à l'examen histologique on ne voit pas d'éléments corticaux différenciés, on se borne au diagnostic de blastome malin retropérinéal.

Résultats opératoires excellents, disparition complète des crises d'hypertension paroxystiques et des phénomènes secondaires. La malade a repris rapidement du poids.

Nota. — L'intérêt de ce cas opératoire est considérable. Il faut simplement regretter que les rapports de la tumeur avec les surrénales et surtout son type histologique n'aient pu être précisés davantage.

X. Shipley, 1929 (*Annals of Surgery*). — Femme de 26 ans, nullipare. A 16 ans troubles vaso-moteurs et thermiques passagers intéressant le bras droit et cessant en quelques mois, repas raissant vers 19 ans, s'étendant alors aux deux bras avec un caractère angineux et s'accompagnant de vomissements. Tuméfaction fugace des parotides, crises quotidiennes. Ensuite céphalée occipitale, diarrhée. Wassermann négatif, traces d'albumine, et sucre dans les urines.

Le docteur Pincoft pose le diagnostic de tumeur surrénale sans indications tirées de la radiographie. Une incision exploratrice à gauche décèle l'existence d'une tumeur surplombant le rein droit mais inopérable par cette voie. Pendant la cicatrication de la plaie opératoire, violente crise hypertensive, cyanose, dyspnée, on redoute un infarctus pulmonaire.

Au 16e jour deuxième intervention. Une incision parallèle au bord costal allant du grand droit à l'extrémité de la 11e côte donne accès à une masse lisse coiffant le rein droit et adhérente à la veine cave ; il existe de nombreuses connexions veineuses qui rendent l'exérèse particulièrement laborieuses. Pincoft note les variations de la pression sanguine qui de 152 passe à 88 une fois la tumeur enlevée. Dans la suite la pression se stabilise à 110/70 et redevient peu à peu normale. 10 mois après l'opération qui avait

été cependant compliquée de thrombo-phlébite, la santé de la jeune femme est parfaite.

Macroscopie. Tumeur du poids de 115 gr. Dimensions 9,7/3,5 cm. Complètement encapsulée.

Sur un des côtés bande de tissu orange qui ressemble au cortex surrénal.

Diagnostic : paragangliome.

XI. Vaquez, Donzelot, Géraudel. 1929. — Homme de 37 ans, présentant des phénomènes paroxystiques débutant aux membres inférieurs par des picotements et des crampes, s'étendant au reste du corps sous forme de viscéralgies. Douleurs angineuses, céphalée. Pâleur intense des téguments, accroissement subit du rythme cardiaque et de la pression artérielle qui passe de 14 8 à 30 18. Consécutivement œdème aigu du poumon, hémorragie rétinienne, albuminurie passagère et sialorrhée.

Bientôt s'établit un fond d'hypertension artérielle permanente sur lequel se greffent des paroxysmes hypertensifs. Le sujet devient azotémique et succombe dans le coma urémique (1 gr. 50, d'urée sanguine).

La maladie a évolué en 7 mois environ. Histologiquement paragangliome sur les particularités duquel on reviendra au chapitre anatomo pathologique.

XII. Labbé-Violle-Azerad. *Société Médicale des Hôpitaux* et *Presse Médicale*, 1930. — Homme, 29 ans. Evacué du front en 1918 pour des malaises qui représentaient peut-être les premiers signes de l'affection actuelle. En 1921, crises d'hypertension attribuées d'abord à une néphrite chronique, mais avec de telles variations de tension artérielle qu'elles retiennent l'attention du médecin. Elles s'accompagnent de poussées d'hypertension se traduisant par un malaise, sueurs profuses et tachycardie ; 1 ou 2 gr. d'albumine par litre. Azotémie de 0,70 pour 1000. Tension habituelle 16-10 e. au cours des paroxysmes 25/30 ou même plus. Evolution des crises remarquable. Au début sensation d'angoisse, yeux hagards, dilatation pupillaire puis violentes palpitations ; tachycardie accrue, élévation de la tension artérielle, durée des accès en moyenne d'une heure, la terminaison est annoncée par une crise sudorale abondante, mais ils se répètent à intervalles rapprochés. En octobre 1926, hémiplégie droite par raptus vasculaire cérébral survenu au cours d'une crise. Le 26 janvier 1927 entre dans le service du professeur Labbé. Albuminurie de 0,75 à 1,50. Azotémie 0,61, cholestérinémie de 2,60. Tension artérielle de 17 10, pouls à 120, souffle systolique prédominant à la base. Contraction des membres à droite, réflexes exagérés.

Au bout du septième jour, malaise brusque avec vomissements,

état semi-comateux. Tension maxima dépassant 35 au Pachon, minima 22 ; une saignée de 700 cmc. ramène à 17/14. Mort.

Autopsie. — Dilatation hypertrophique du ventricule gauche, aorte couverte de plaques d'aspect athéromateux, entourant les orifices des coronaires. Néphrite chronique.

Surrénale droite du volume d'une orange. Diagnostic histologique : paragangliome.

XIII. Rabin (*Arch. of pathol.*, 1929). — Tumeur de la surrénale droite. Femme de 45 ans. Pièce d'autopsie, 4 cm. de diamètre, poids 40 gr., la malade avait présenté des phénomènes d'hypertension avec manifestations nerveuses semblables à celles du goitre exophtalmique.

Histologiquement paragangliome. Recherche de l'adrénaline positive par la méthode de Follin et Cannon. 1 mm. 1/2 d'adrénaline par gramme de tumeur (Référence empruntée a *Cancer Review* mémoire original non consulté).

XIV et XV. — A rapprocher des précédents malgré que le syndrome cardio-vasculaire n'y soit pas net ou complet. Cas de Kolisko cité par Neusser-Wiesel, indication empruntée à Goldzieher (mémoire non consulté).

Adulte vigoureux en bonne santé apparente. Mort brusquement deux heures après une anesthésie locale à la cocaïne pour l'extirpation d'une dent. A l'autopsie tumeur surrénale bilatérale riche en adrénaline. Histologiquement : cellules chromaffines. Neusser et Wiesel admettent ici une intoxication aiguë par décharge d'adrénaline brusque sous l'influence d'une stimulation sécrétoire due à la cocaïne.

2° Helly. Homme mort brusquement à la suite d'une petite opération insignifiante. Glycosurie peu avant la mort. A l'autopsie tumeur surrénale du volume d'une pomme.

On peut aussi mentionner un cas ancien de Neusser : hypertension et hémorragie cérébrale sans lésions rénales. Tumeur maligne surrénale sur la nature histologique de laquelle aucun détail n'est malheureusement donné (Goldzieher, *id.*).

Mentionnons ici l'intéressante observation de Schultz destinée sans doute à être publiée mais sur laquelle nous n'avons que quelques renseignements bibliographiques résumant sa communication au congrès de physiologie de Washington (*Am. J. of. phys.* 1929, t. 90, p. 508).

L'auteur a fait une étude chimique d'une tumeur surrénale extirpée chez un malade atteint d'hypertension intermittente

(pression 26) et pour lesquelles on avait porté le diagnostic clinique de surrénale accessoire.

Le dosage de cette tumeur comparée à celui d'une surrénale fraîche montra un énorme accroissement de l'adrénaline.

Signalons enfin comme cas de simple probabilité un cas de Parkes-Weber publié par cet auteur dans « *The Practitioner* (1920) relatif à une femme de 40 ans qui avait une tension de 22 coïncidant avec une tumeur à topographie surrénale ; la vérification nécropsique n'a malheureusement pu être faite. L'auteur anglais signale également la possibilité d'un paragangliome dans un cas de Bellingham-Smith. Il s'agissait d'un sujet jeune pléthorique avec glycosurie et tension sanguine de 22.

L'attention des cliniciens étant maintenant attirée sur le syndrome, il est probable que les observations de paragangliome vont se multiplier.

Au total l'hypertension est signalée dans tous les cas avec un caractère paroxystique. Dans le cas II et sans doute dans d'autres aussi elle est à la longue devenue permanente. La glycosurie est signalée dans les observations 7 et 8 et dans celle de Helly ; l'adrénaline du tissu néoplasique a été décelée dans les cas 3 et 13. Dans le cas II sa recherche est restée négative. Par contre l'adrénalinémie n'est signalée dans aucun cas et dans l'observation II le professeur Gley auquel on avait remis à deux reprises du sérum recueilli en pleine crise n'a pu obtenir aucune hypertension chez le chat et le lapin. L'absence de lésions vasculaires de néphrite chronique est soulignée dans les cas 2, 1, 4, 5 ; l'œdème pulmonaire est noté dans les observations 9, 2 et surtout 4 où il entraîna la mort ; l'amaigrissement est spécialement noté dans le cas 9 ; l'intensité de la sudation au moment des crises dans le cas 12.

Comparaison des deux séries en ce qui concerne l'âge et le sexe.

Dans la première série, sur 11 cas où l'âge est indiqué, nous trouvons trois cas chez des sujets ayant dépassé 60 ans, 3 cas chez des sujets au delà de la quarantaine, 4 cas chez des adultes aux environs de la trentaine, 1 cas chez un enfant de

2 ans et demi, se répartissant entre 4 hommes et 7 femmes

Dans la deuxième série, sur 11 cas où l'âge est indiqué, nous trouvons 4 cas chez des sujets ayant dépassé 40 ans, 3 cas chez des sujets ayant dépassé 30 ans, 3 après 20 ans, 1 à 18 ans ; répartition suivant le sexe : 6 hommes et 3 femmes.

En résumé les deux séries montrent une fréquence plus grande chez la femme, mais la seconde (cas avec syndromes) comprend des sujets plus jeunes que dans la première. Nous n'y retrouverons pas les âges avancés de 62, 70, 80 ans de la première série qui sont sans doute en rapport avec le faible degré ou l'absence de l'hyperadrénalinémie. Cet âge relativement jeune des malades avec syndrome cardio-vasculaire est à rapprocher de la rareté du paragangliome malin, les malades disparaissant avant que la néoplasie ait eu le temps de manifester une évolution maligne.

CHAPITRE IV

ANATOMIE-PATHOLOGIQUE

Le matériel étendu groupé à l'Institut Pasteur pour les tumeurs animales était indispensable pour cette étude. En effet les cas humains de paragangliomes provenant surtout d'autopsies et représentant presque exclusivement des tumeurs bénignes, ne permettent pas à eux seuls d'élucider de façon satisfaisante les divers problèmes d'histo-physiologie soulevés par ces tumeurs. M. Peyron a mis à notre disposition trois tumeurs du bœuf dont deux purement bénignes, une du mouton en voie de transformation maligne et cinq du cheval (dont une maligne déjà étudiée en 1917 dans sa thèse et qui provenait de l'Ecole vétérinaire d'Alfort (professeur Petit). Chez l'Homme nous avons pu étudier outre deux cas anciens d'Alezais et Peyron, plusieurs des tumeurs récentes accompagnées du syndrome cardiovasculaire.

I. — Paragangliome bénin

Caractères macroscopiques. — On ne peut les décrire que pour les cas bénins qui jusqu'ici gardent un aspect assez uniforme, tant chez l'homme que chez les animaux. Chez le bœuf et le cheval les dimensions sont naturellement supérieures à celles des tumeurs humaines. Ces dernières ne dépassent guère le volume d'une pomme, les plus volumineuses paraissent avoir été celles d'Oberling, de Robert et d'Hédinger (8 cmc. 10). Leur forme est ordinairement sphérique et on y retrouve un segment du cortex refoulé et atrophié. A la coupe aspect rose rougeâtre, plus rarement jaunâtre avec de fréquentes hémorragies interstitielles ou localisées. Dans les tumeurs

bénignes volumineuses comme celle d'Hedinger, la présence de cavités dégénératives isolées ou confluentes paraît la règle. On ne les retrouve pas dans le cas d'Oberling, qui correspond à une néoformation plus active.

1° *Configuration générale.*

La tumeur est constituée par l'hyperplasie régulière des cordons endocrines autour des axes vasculaires, leur épaississement produit parfois dans la lumière vasculaire une hernie coïncidant avec les modifications histologiques (syncytiums) qui seront exposées plus loin.

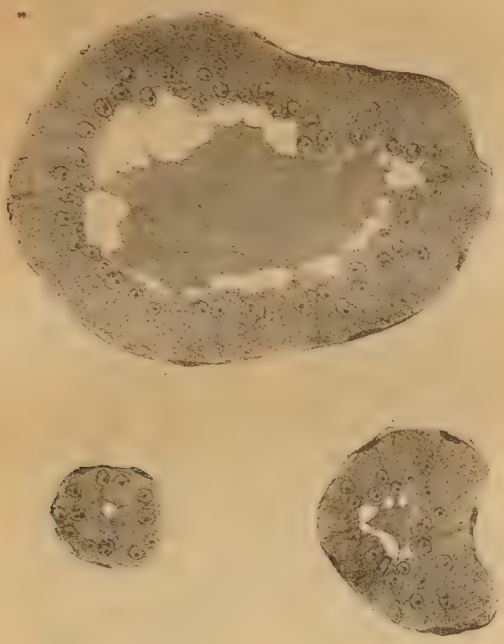

Fig. 4.

Série de formes de passage entre la lacune axiale normale et les cavités intra-épithéliales de la tumeur dans les paragangliomes bénins du cheval Ici le sang n'a pas encore fait irruption.

Secondairement les lumières vasculaires disparaissent et les cordons se transforment en amas les uns volumineux et lobulés, les autres petits et ovoïdes. Chez le bœuf surtout

ces amas confluent rapidement et deviennent plus volumineux que chez l'homme ou chez le cheval. Les capillaires qui séparaient primitivement les cordons épithéliaux, se laissent distendre, leurs endothéliums se rompent et disparaissent ;

Fig. 5.
Même tumeur. Cavités épithéliales de forme allongée.

ainsi se constituent les cavités hémorragiques intra-épithéliales qui donnent au paragangliome du cheval un aspect spécial facile a reconnaitre. Distendues par le sang les parois de ces cavités intra-épithéliales sont dans certains cas très amincies. Ces dispositions du paragangliome bénin se modifient lorsque la tumeur manifeste une tendance à la malignité et on voit se constituer des apparences périvasculaires avec

collerettes typiques (fig. 8). Consécutivement à l'accroissement de la tumeur, le cortex est progressivement refoulé, aplati et atrophié. Des amas corticaux peuvent rester assez longtemps confondus avec ceux de la médullaire ou isolés à son intérieur. Mais ces connexions purement topographiques et non génétiques ne sauraient faire admettre comme l'ont cru certains auteurs (Ameuille), l'existence des formes de passage entre les 2 variétés cellulaires.

2° *Structure.*

Les éléments néoplasiques plus irréguliers que ceux de la médullaire normale montrent parfois une forme étoilée ou fusiforme.

Ainsi s'expliquent les lames irrégulières qu'on trouve intercalées entre les éléments. Les dimensions varient dans les limites plus étendues qu'à l'état normal. Ces variations peuvent être liées à des facteurs purement anatomiques (tassement localisé, prédominance du stroma, disparition des cavités vasculaires, etc...) mais elles sont également d'ordre fonctionnel ; par exemple elles résultent souvent de la répartition inégale suivant les cas, *des granulations chromaffines, des vacuoles et des enclaves.*

a) Les vacuoles ne représentent pas toujours suivant l'opinion exclusive émise autrefois par Branca, de purs artéfacts dus à la fixation. Alezais et Peyron ont insisté sur leur valeur physiologique, leur prédominance au voisinage de l'endothélium (c'est-à-dire au pôle d'excrétion) et leur confluence secondaire (1) (fig. 9, 10, 11).

Les enclaves sont les unes d'origine cytoplasmiques, les autres d'aspect chromatique.

Les premières montrent comme les vacuoles tous les stades de la formation par confluence. Leur éosinophilie et leurs grandes dimensions sont parfois très marquées ; le matériel

(1) La vacuolisation irrégulière de la figure 13 dans laquelle prédomine certainement la cytolyse ne doit pas être confondue avec celle de la figure 9 à 11 qui correspond à des dispositions physiologiques.

D'une façon générale les vacuoles sont particulièrement nettes au voisinage de l'endothélium à travers lequel transsude le plasma des capillaires surrénaux.

de cheval est particulièrement favorable pour suivre les stades de disparition des grains chromaffines de l'enclave. « L'enclave peut disparaître, écrivent Alezais et Peyron, et la vacuole parfois avec des cloisons granuleuses ou incomplètes,

Fig. 6.

Autre cas de paraganglione bénin chez un cheval. Cavités intra-épithéliales envahies par le sang et offrant une apparence angiomateuse.

mais restée vide, figure probablement les cavités intra-épithéliales de Manasse ou les canalicules intracellulaires de Lydia Félicine. »

La signification de ces enclaves acidophiles a été discutée. Oberndorfer s'appuyant sur leurs analogies de forme et de

dimensions avec des globules rouges, avait envisagé l'hypothèse d'un rôle globuliphage des éléments chromaffines (Congrès des Pathologistes allemands, Leipzig 1909). Mais

Fig. 7.

Paragangliome bénin du cheval. Autre cas : Contact de la tumeur (cordons syncytiaux : c. syn.), de la médullaire normale (c. chr. au milieu de la figure) et du cortex (éléments clairs, tiers inférieur).

les grandes variations de dimensions de ces gouttelettes sphériques et leurs rapports avec les grains ne permettent pas de retenir cette hypothèse, Husnot (thèse de Bordeaux, 1907) qui avait étudié également ces formations les assimilait à des formations ayant fortement réduit l'argent après la méthode de Cajal ; interprétation insuffisante puisque les

enclaves représentent une des phases de l'excrétion vacuolaire.

Les enclaves d'aspect chromatique sont très petites et

Fig. 8.

Point pris à la périphérie d'un paraganglione du cheval. *chr.*, EL chromaffines ; *str.*, stroma ; *per.*, collerette périthéliale.

entourées ordinairement d'une vacuole. Elles sont tantôt sphériques, tantôt irrégulières, anguleuses et pointues.

Elles correspondent à celles qui ont été décrites par Colson dans la médullaire de la chauve souris comme des grumeaux sidérophiles « souvent allongés, étirés, entourant directement le centrosome à peine perceptible, et dont l'une des extrémités est en rapports intimes avec le noyau à tel point que certaines images font songer à une origine nucléaire ; elles se colorent d'ailleurs par l'hématoxyline ou la safranine ferrique d'une manière plus intense que la nucléine du noyau.

Types synthétiques. — D'après la variation de ces trois

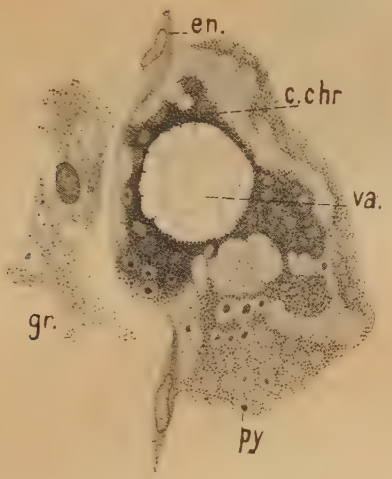

Fig. 9.

Vue au fort grossissement des cellules chromaffines d'un paraganglione du cheval. EN, endothélium vasculaire aminci ou rompu par places ; VA, volumineuses vacuoles de confluence ; C. Chr., partie phériphérique de la cellule riche en grain, PY, enclaves d'aspect chromatique, au centre des petites vacuoles.

éléments Alezais et Peyron, à la suite de Grynfeltt et de Mulon avaient distingué schématiquement une série d'aspects liés aux phases de la sécrétion.

A) Corps cellulaire régulier, mince, cytoplasme dense, granulations foncées ; cellule ayant élaboré sa sécrétion ; l'excrétion n'est pas commencée.

B) Même corps cellulaire à granulations foncées, mais petites vacuoles très visibles en raison du fond sombre du protoplasma. Excrétion commençante.

C) Granulations chromaffines moins foncées ; vacuoles plus grandes et plus nombreuses. Cellule en cours d'excrétion ;

D) Cellule à contours irréguliers, flétrie, plurivacuolisée sans granulations. Cellule vidée de son contenu et souvent refoulée par ses voisines ;

E) Cellule à cytoplasme dense sans granulations ; atténuation de la chromaffinité qui trouve son expression la plus

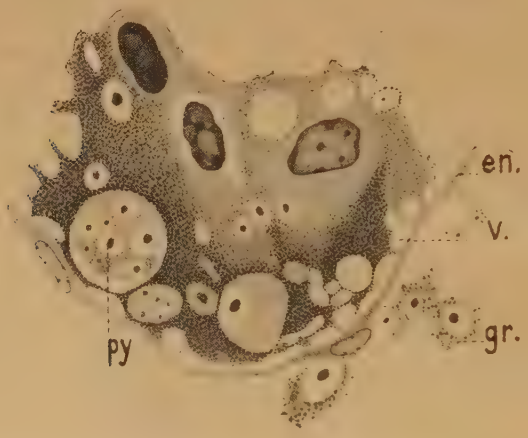

Fig. 10.

Paragangliome du cheval.

Cellules chromaffines en syncytium, à l'angle de réflexion d'une paroi vasculaire. On retrouve en Gr des granulations vasculaires. En V, vacuoles d'excrétion au voisinage de l'endothélium, P. Y, enclaves d'aspect chromatique.

nette dans les bandes syncytiales ; forme de rénovation cellulaire.

On connaissait déjà à l'état normal les variations de chromaticité mises en évidence par les études de Grynfeltt dans les organes chromaffines des Sélaciens et des amphibiens ; mais ici elles sont beaucoup plus marquées et irrégulières. Les formes plissées plurilobées s'observent facilement. Dans la forme en méduse on voit un noyau pourvu d'une face convexe et régulière et montrant sur sa face concave une série de prolongements pédiculés en hernie qui s'effilochent dans le cytoplasme. Il est fréquent de trouver en pareil cas un nucléole hypertrophique accolé à la face interne de la membrane.

Un fait très important est la difficulté de retrouver le noyau dans certaines cellules au cours ou à la fin de l'excrétion, *il semble y disparaître par pycnose ou quelquefois par caryolyse*, ce fait a été décrit depuis longtemps par Mulon, il

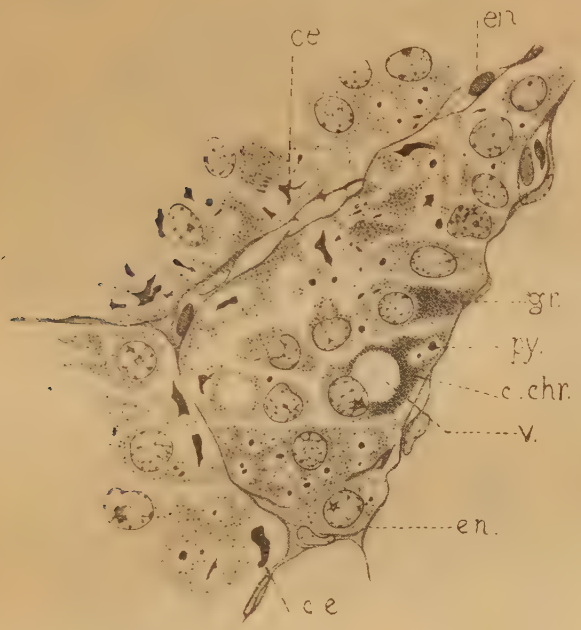

Fig. 11.

Paragangliome du cheval. Travées à éléments clairs dans lesquels les granulations sont raréfiées. On les retrouve du côté droit. C. Chr., autour d'une vacuole juxta-nucléaire V. Les enclaves d'aspect chromatique (P. Y.) sont assez nombreuses, mais on note surtout l'abondance d'enclaves irrégulières ou pointues (C. E.) .

faut donc se garder d'y voir simplement un état pathologique.

Peyron a noté d'autre part chez le cheval la rareté et même l'absence de noyaux dans certains points particulièrement riches en enclaves chromatiques.

Syncytiums. — Leur fréquence est le caractère important de ce type néoplasique. Il en existe 2 types.

a) L'un adrénalinogène, c'est-à-dire chromaffine, riche en

vacuoles et en enclaves correspondant à une sécrétion persistante ou même exagérée (fig. 12).

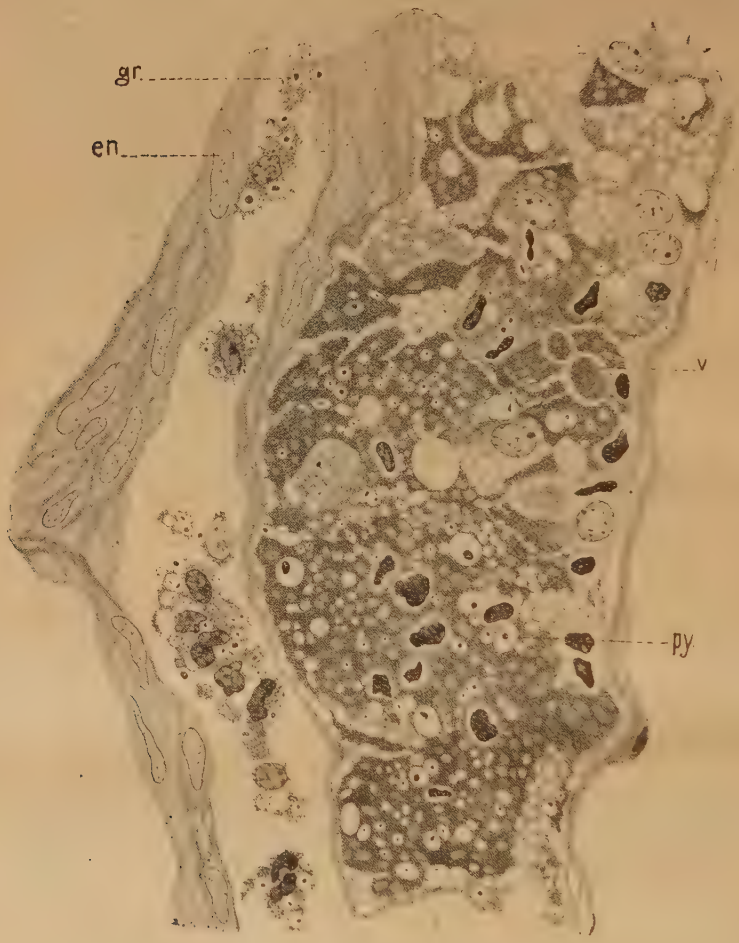

Fig. 12.

Paragangliome bénin du cheval.

Cordon en transformation syncytiale totale. EN., Endothélium vasculaire sectionné obliquement ; V. vacuole avec enclaves cytoplasmiques acidophiles ; PY., enclaves d'aspect chromatiques noyaux irréguliers et souvent picnotiques (hématoxyline au fer Bouin).

b) L'autre, homogène sans grains ni vacuoles.

On trouve de larges bandes ou travées dont l'accroisse-

ment s'effectue à la fois par multiplication amitotique et par incorporation des cellules périphériques du voisinage, cette variété est surtout nette chez le bœuf (fig. 15). Les noyaux changent ici d'aspect ; de vésiculeux, hypochromatiques ils deviennent foncés avec une forme régulièrement ovoïde et de petites dimensions. On comprend facilement que la valeur sécrétoire soit diminuée ici malgré l'hypergenèse cellulaire. C'est pourquoi la comparaison à un faible grossissement des zones à noyaux clairs et à noyaux foncés permet de présumer de la valeur adrénalinogène.

Vaisseaux. — On a déjà signalé les cavités sanguines intra-épithéliales plus ou moins distendues et ordinairement dépourvues d'enthélium comme les îlots à hématies du pancréas endocrine et leur contraste avec les capillaires du stroma ordinairement amincis, allongés et à endothélium intact et très net. Il faut envisager maintenant les substances d'excrétion intra-vasculaire ; c'est une question importante depuis longtemps discutée dans la médullaire normale.

Manasse, Hultgreen, Anderson, Carlier, avaient décrit dans leurs vaisseaux des amas granuleux d'aspect variable et parfois des petites granulations isolées, situées au milieu de masses vitreuses provenant de l'excrétion ; d'autres auteurs en particulier Stoerck ont contesté la présence à l'état normal de ces granulations et ils décrivent seulement des substances amorphes ; Alezais et Peyron reconnaissent la fréquence et l'importance de ces flocons d'aspect vitreux contenus dans les vaisseaux et qui prennent parfois une coloration brune après chromisation ; ils admettent en outre à titre de processus accessoire particulièrement net chez le cheval, *le passage dans les lacunes et même dans les vaisseaux de formations cellulaires figurées, ce qui tendrait à indiquer que la sécrétion de la médullaire peut être parfois holocrine.*

Puisque ces dispositions s'observent à l'état normal et en particulier sur les surrénales humaines de suppliciés on conçoit que, dans nos tumeurs, cette forme cytoplasmique soit beaucoup plus marquée. C'est un *fait important pour la question de l'hyperadrénalinémie.*

Indiquons en terminant une notion importante pour l'histophysiologie de la médullaire normale, mais qui se trouve

encore discutée, de sorte que son application à l'étude des tumeurs est encore prématurée. C'est celle des différences fonctionnelles liées à la topographie. Elle a fait l'objet d'une note de Goormaghtigh et d'Elaut (C. R. S. B. 92 1925). Selon ces auteurs la partie excrétante se réduit à une zone relativement étroite juxta-corticale alors que les zones cen-

Fig. 13.

Paragangliome bénin du cheval. Autre cas. Dédifférenciation plus avancée. Massifs épithéliaux pleins et stroma fibreux. Bouin, Hématoxyline au fer, Eosine.

trales et moyennes montrent un stade sécrétoire uniforme. Cette zone périphérique est constituée de cordons plus larges à noyaux et cellules polymorphes et ses éléments atteignent souvent le stade terminal du cycle sécrétoire (cellules pâles) les auteurs belges ajoutent :

« Tandis que dans les zones profondes s'élaborerait la pro-adrénaline chromaffine de Kutschera, ce serait uniquement

dans les couches juxta-corticales que s'achèverait l'élaboration de l'adrénaline. Une grande partie des surrénales pourrait donc être supprimée sans modifier le rendement pour les

Fig. 14.

Paragangliome bénin chez le bœuf.

Cordon séparés par des cavités vasculaires. En haut et à droite, bandes syncytiales à cytoplasme dense et noyaux foncés. La vacuolisation des cytoplasmes est ici due en partie à la cytolyse.

besoins normaux. » Cette dernière interprétation a sans doute paru séduisante aux auteurs parce qu'elle apporterait une nouvelle démonstration de la loi de minimum efficace de Pezard.

II. — Le paragangliome malin.

La tumeur étudiée chez le Mouton (fig. 16 et 17) et qui atteignait le volume d'une pomme est assez riche en mitoses ; elle offre une malignité incontestable mais atténuée ; on retrouve difficilement quelques vestiges de la substance corticale. Mais le document le plus important est ici la tumeur du cheval étudiée par Peyron dans sa thèse. Elle avait présenté une malignité très précoce puisqu'on retrouve des zones de substance médullaire intactes alors qu'il existe de volumineux noyaux métastatiques dans les ganglions lymphatiques, le corps thyroïde, les poumons et le rein.

La tumeur primitive est constituée par des massifs de forme variable, ramifiés eu arrondis ; la tendance au syncytium ne s'y retrouve que par places et reste d'ailleurs très inégales, elle est donc moins marquée dans les tumeurs bénignes précédentes.

Les éléments néoplasiques ont généralement des limites définies et sont étroitement jusxtaposées avec une forme polygonale ou ovoïde.

Leurs noyaux sont hypochromatiques avec un ou deux nucléoles hypertrophiques.

Dans le cytoplasme on retrouve parfois des granulations sidérophiles. Il ne saurait être question de déceler la chromaffinité sur cette pièce d'autopsie ; on retrouve par places et jusque dans les métastases la tendance à la formation de cavités intra-épithéliales, mais elles sont à peine esquissées et souvent irrégulières ; ces cavités pseudo-glandulaires de l'épithélioma paraganglionnaire pourraient être confondues avec celles qu'on observe dans d'autres tumeurs glandulaires ; il existe en particulier une observation très intéressante de Pepère (1) qui montre bien la possibilité de cette confusion (*Archives de Médecine Expérimentale*, 1908).

(1) Ce cas curieux de l'auteur italien était une tumeur du foie qui était accompagnée de métastases multiples ; l'auteur après une étude critique très serrée avait été amené à la rapporter provisoirement à une inclusion intra-hépatique de formations surrénales aberrantes (substance médullaire). Mais à cette époque (1908), les caractères morphologiques spéciaux du para-

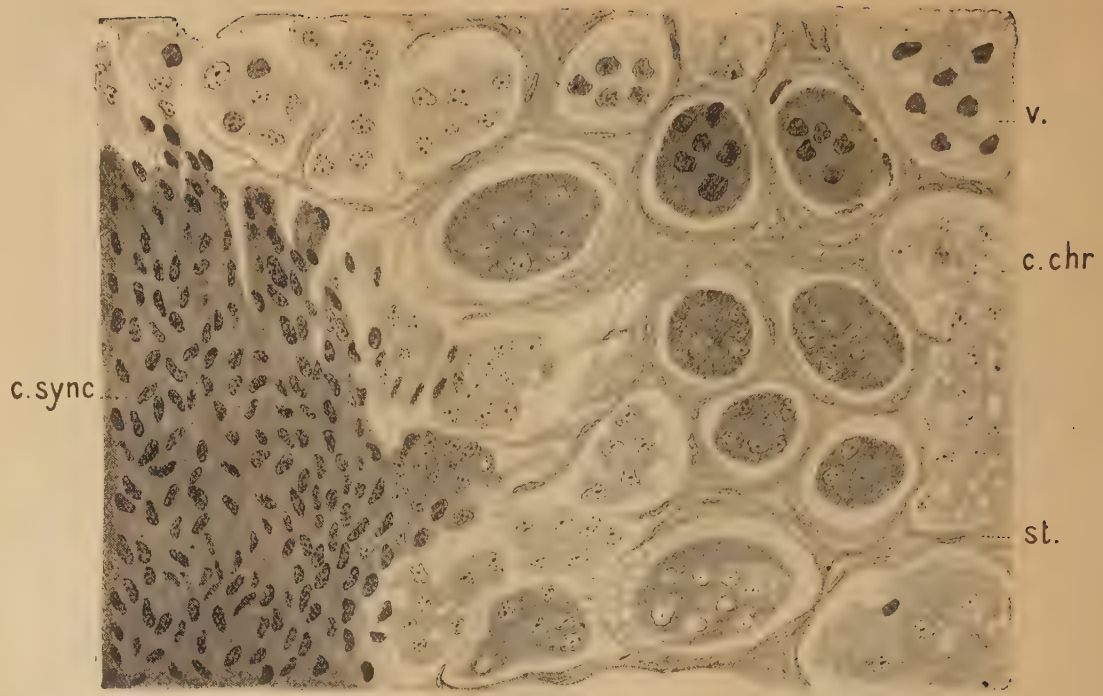

Fig. 15.

Autre cas. Paragangliome bénin chez le bœuf.
Sync. Travées syncytiales à cytoplasme dense. St., stroma circonscrivant de petits amas chromaffines.

Chez l'homme le paragangliome malin reste exceptionnel, nous n'en avons trouvé dans la littérature récente qu'un seul cas, celui de Weber (1921).Malheureusement nous n'avons pu

Fig. 16.

Paragangliome surrénal du mouton. Vue d'ensemble d'une zone de la tumeur offrant des axes vasculaires volumineux. Dans l'angle gauche quelques cellules chargées de granulations (Bouin. Hématoxyline ferrique. Van. Gieson).

nous procurer le *Clinical Journal of London* dans lequel il a été publié ; de sorte que jusqu'ici on dispose seulement de deux cas : l'un figuré depuis longtemps par Alezais et Pey-

gangliome permettant de caractériser cette tumeur n'avaient pas encore été apportés ; la note préliminaire d'Alezais et Peyron datait seulement de cette même année ; cette tumeur dont l'auteur italien a eu l'obligeance de communiquer les préparations représente plutôt un épithélioma primitif de la travée hépatique.

ron provenait de l'autopsie d'un adulte sur lequel ces auteurs n'avaient malheureusement aucun renseignement clinique. L'autre décrit avec plus de détails par le professeur Méné-

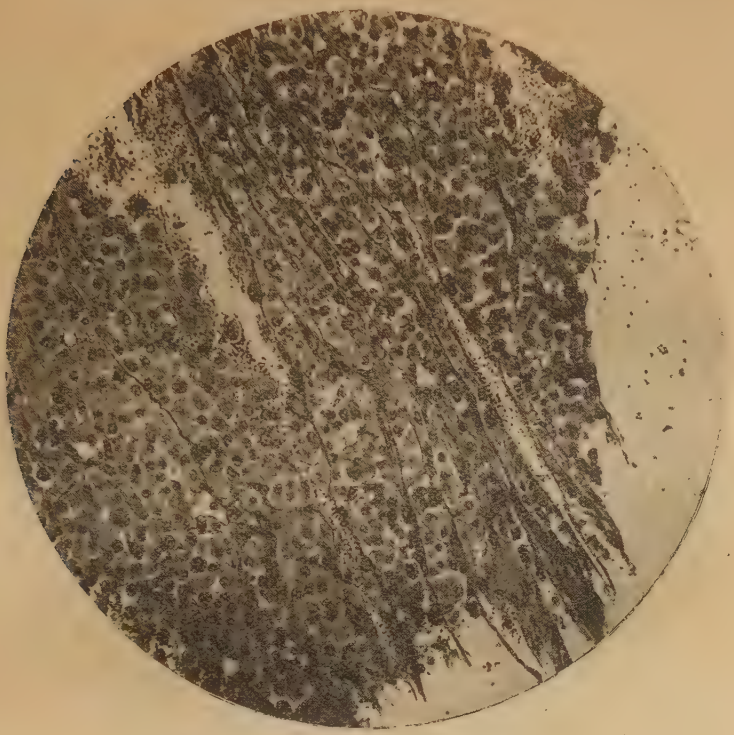

Fig. 17.

Mouton. Même tumeur. Aspect rappélant la topographie de la zone fasciculée par la forme allongée et souvent parallèle des amas néoplasiques ainsi que des axes vasculaires intercalés. En réalité l'accroissement en épaisseur est assez rapide, mitoses. Le cortex surrénal refoulé a disparu à peu près complètement.

trier dans son traité du cancer p. 787. Nous emprunterons à son exposé les détails ci-dessous :

« Il s'agissait d'une tumeur de la surrénale gauche du volume de deux poings trouvée à l'autopsie d'un homme de 48 ans mort de broncho-pneumonie, la maladie n'avait présenté aucun des symptômes de la maladie d'Addison et notamment pas de pig-

mentation, il était très amaigri, cachectique même sans rien de spécial dans sa cachexie. La tumeur irrégulièrement arrondie était entourée d'une sorte de capsule conjonctive très vasculaire adhérente au rein. En coupe son tissu était mou, friable, très vascularisé assez semblable à la pulpe splénique, avec une teinte

Fig. 18.

Paragangliome malin du cheval. La tumeur refoulant les travées du cortex entre en contact avec la zone glomérulée et la capsule conjonctive.

d'un rouge brun clair comme imbibé de sang et par place même nettement hémorragique. Histologiquement, de bonnes figures accompagnant la description montrent les collerettes périthéliales ; les cellules néoplasiques de forme allongée sont implantées radiairement sur la paroi externe des capillaires sanguins simplement limités par une couche endothéliale. Les éléments néoplasiques ont un corps protoplasmique très allongé qui s'implante par son extrémité effilée sur la mince couche conjonctive

qui forme la paroi vasculaire, leur corps se renfle à l'extrémité opposée où se trouve le noyau. Ces cellules sont de hauteur inégale de manière que leur noyau représente selon les points, deux

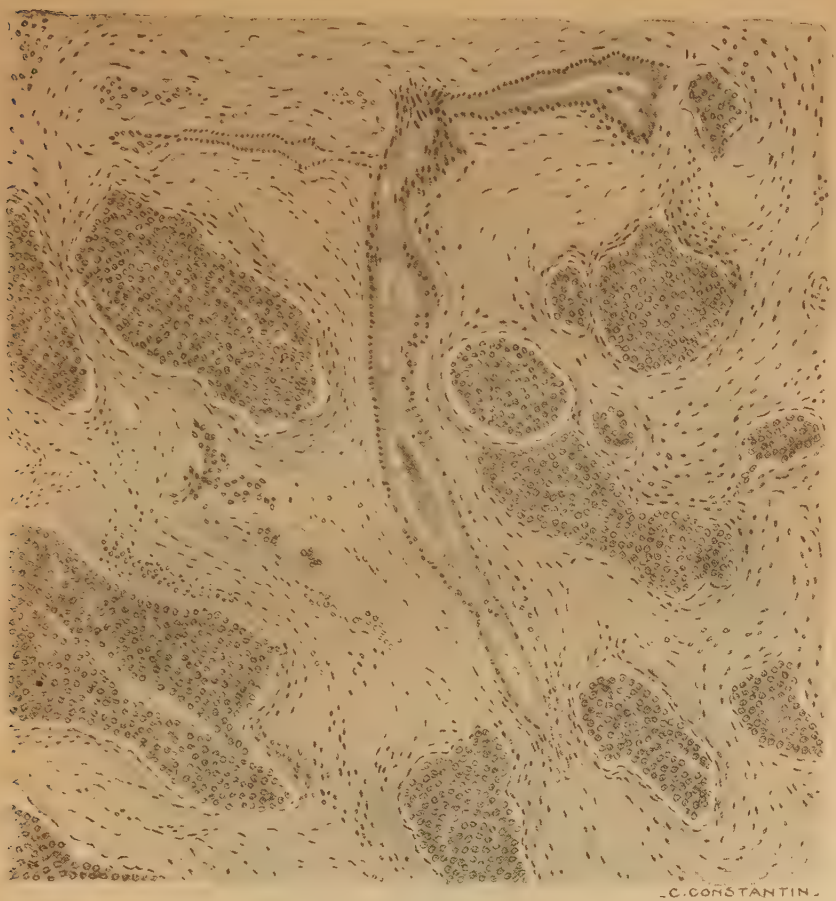

Fig. 19.
Même tumeur. Cheval. Surrénale. Massifs épithéliaux, stroma fibreux, artériole.

trois ou un plus grand nombre de couches superposées, les noyaux sont ronds, ovoïdes ou irréguliers avec réseau chromatique délicat et nucléoles peu distincts. »

III. - Comparaison avec les paraganglions de localisations diverses.

A. *Les tumeurs du paraganglion de Zuckerkandl.*

Elles siègent entre les pôles inférieurs des deux reins, bien au-dessous des surrénales. Leur juxtaposition à celles de la

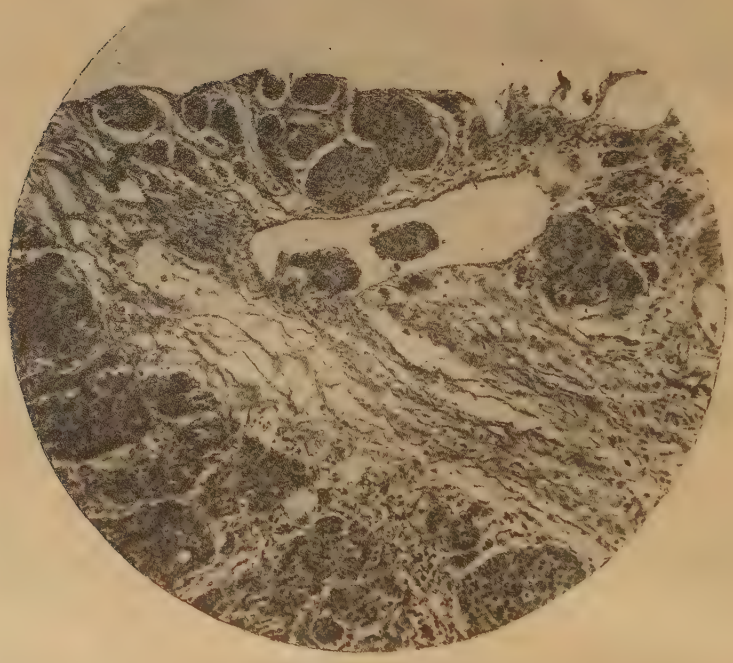

Fig. 20.

Même tumeur. Métastase ganglionnaire.

médullaires surrénale présente un grand intérêt pour notre étude. Il n'en existe encore que trois cas mais leur nombre est certainement appelé à s'augmenter rapidement.

1° Stangl (Congrès allemand de Pathologie, 1902). — Homme de 32 ans. Tumeur au niveau de la naissance de l'artère mésentérique inférieure.

2° Haussmann et Getzowa (*Schweiss medic. Wochensch.*,

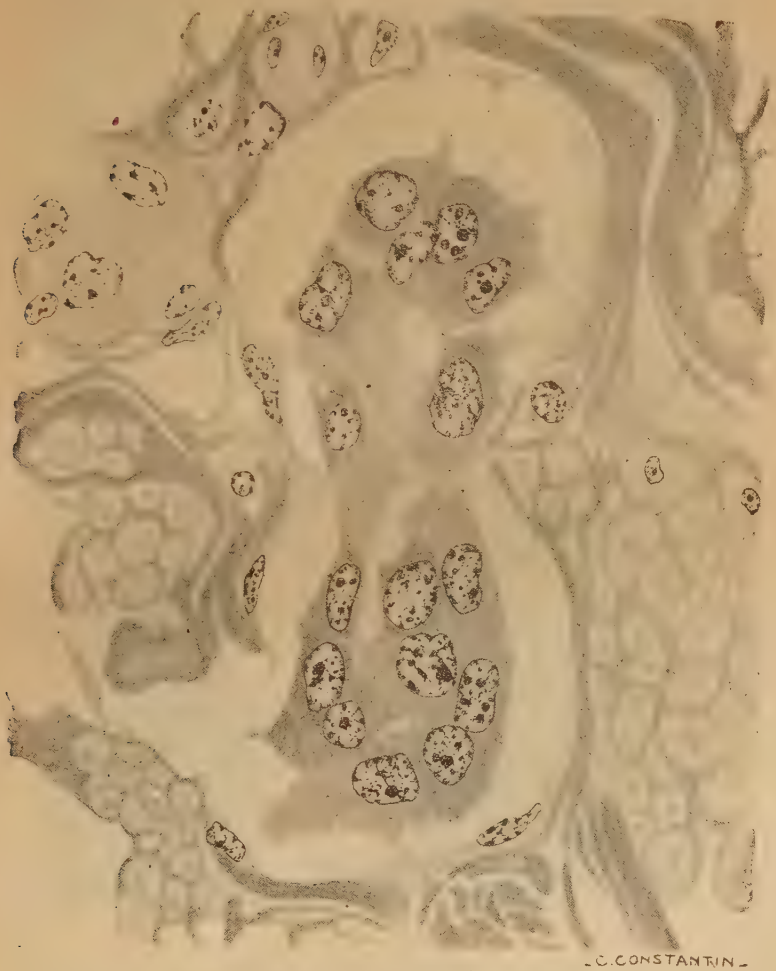

Fig. 21.
Même tumeur. Métastase dans un nerf du plexus rénal.

1922). — Homme, 53 ans. Peu d'artériosclérose, signes d'hypertrophie du cœur ; polyurie, glycosurie intermittente.

Autopsie. — Néphrite chronique, hypertrophie du cœur. Tumeur chromaffine du volume d'un œuf de poule dans la région interrénale.

3° Handschin. — Femme, 45 ans, morte de pneumonie après

extirpation d'un cancer gastrique de la région du cardia. A l'autopsie tumeur surrénale de 3 cm. 1/2 sur 2. Encapsulée. La réaction chromaffine ne s'observe que dans quelques cellules. Réaction pupillaire d'Ehrmann positive (*Zieglers Beitrage für Path. Anatomie*, 1928).

Nous ne croyons pas utile de faire une comparaison détaillée de la structure et des évolutions cellulaires de ces paragangliomes juxta-surrénaux. Indiquons simplement d'après la description et les figures que leur conformation générale et leurs caractères secrétoires sont très voisins et plus uniformes même que ceux des paragangliomes surrénaux. D'autre part l'un d'eux a déterminé le syndrome d'hypertension, avec glycosurie.

B. *Les paragangliomes carotidiens.*

Les études d'Alezais et Peyron et la thèse de leur élève Pagès (Montpellier, 1913) auxquelles on se reportera y mettent

Fig. 22.
Tumeur surrénale bi-latérale du cas de Biebl et Wichels. Vue macroscopique. Un tiret désigne la partie de la médullaire restée normale.

en évidence un polymorphisme assez marqué, lié du reste à leur évolution maligne bien plus fréquente que celle du paragangliome surrénal.

L'origine de ces tumeurs était du reste méconnue jusqu'à leurs travaux, elles avaient été considérées à tort comme des

Fig. 23.

Cas de MM. Vaquez Donzelot et Géraudel. Microphoto due à l'obligeance de M. le Dr Géraudel. Vue d'ensemble de l'architecture nodulaire de la tumeur.

néoplasies conjonctivo-vasculaires endothéliales ou périthéliales ; leur nature épithéliale paraganglionnaire est univer-

sellement admise depuis la série de leurs démonstrations à l'association française pour l'étude du cancer.

Fig. 24.

Cas de Martin et Masson. Figure empruntée ainsi que sa légende au mémoire de ces auteurs (Assoc. franç. du cancer, 1923). Portion de cordon néoplasique délimité en haut et en bas par un sinusoïde, en bas par une cloison conjonctive et pénétré par sinusoide rempli d'hématies coupé en deux régions voisines. Dans l'angle supérieur droit de la figure une cellule bourrée de grains chromaffines clairsemés et dont le cytoplasme contient en outre des granulations sidérophiles grossières. Quelques vacuoles à contour imprécis se dessinent dans la région basilaire de cette cellule. Plus bas (angle inférieur droit) un groupe de cellules inégalement chromaffines dessinant une ébauche de palissade. En bordure du capillaire central cellules très vacuolisées. Au-dessus d'elles cytoplasme rameux fortement sidérophile. Le long du sinusoïde supérieur, cellules faiblement chromaffines plus ou moins vacuolisées.

Il ne semble pas jusqu'ici que ces tumeurs puissent déterminer le syndrome cardio-vasculaire précédent. Il est vrai que l'attention des auteurs, principalement des chirurgiens,

n'avait pas été attirée sur ce dernier point dans les observations anciennes.

D'ailleurs la différenciation physiologique rudimentaire du paragangliome carotidien chez l'homme suffirait à rendre compte de ce caractère négatif même s'il doit être confirmé dans l'avenir, ce qui n'est nullement établi. En tous cas chez les animaux comme le cheval où l'action hypertensive des extraits carotidiens a été bien établie (Mulon) *il est très probable que le rôle endocrine de ces tumeurs sera un jour mis en évidence.* Quoi qu'il en soit et pour rester sur le terrain anatomo-pathologique, il existe entre les paragangliomes carotidiens et les paragangliomes surrénaux ou lombaires un air de famille incontestable se retrouvant en particulier dans le mode de groupement alvéolaire des éléments néoplasiques et l'existence des cavités vasculaires intra-épithéliales.

C. *Les paragangliomes du sympathique proprement dits.*

Conformément aux notions théoriques développées par Kohn en anatomie générale et par Alezais et Peyron en ce qui concerne les tumeurs, les éléments chromaffines disséminés dans les divers ganglions sympathiques *peuvent être le point de départ de tumeurs endocrines analogues.* On savait déjà (voir thèse Bérard) que les ganglions donnent assez souvent des sympathomes et des ganglioneuromes. Un premier cas particulièrement typique de paragangliome vient d'être récemment observé par le professeur Miller de Barmen au niveau du sympathique thoracique *(Ein Paragangliome des Brustsympathicus. Centralblatt. Für Allgemeine pathologie und Pathologische anatomie*, p. 85. t. 35. 1924, 25).

Il s'agit d'une femme de 39 ans morte de péritonite consécutive à une salpingite qui offrait dans le médiastin postérieur au niveau de la 6e côte une tumeur paravertébrale du poids de 32 gr. La description histologique et les excellentes figures qui l'accompagnent établissent le diagnostic de paragangliome ; on y retrouve notamment (et l'auteur le souligne lui-même) les volumineux massifs alvéolaires creusés de cavités sanguines intra-épithéliales dont l'étude a été faite plus

haut. L'abondance des cavités vasculaires donne parfois l'aspect angiomateux commun au paragangliome surrénal et carotidien. On y retrouve également les inclusions acidophiles, analogues à celles de la médullaire. Enfin l'auteur allemand qui est spécialement averti décrit et figure un *énorme épaississement de la tunique musculaire des gros troncs veineux qui doit être certainement en rapport avec l'adrénalinémie*, ainsi qu'on l'a vu précédemment à propos des surrénales d'hypertendus (Goldzieher) et des tumeurs.

D. *Présence d'éléments néoplasiques de type glandulaire dans les sympathomes et ganglioneuromes.*

C'est une particularité exceptionnelle qui jusqu'ici n'a été signalée que dans quelques cas dont la plupart appellent des réserves. Seule l'observation de Wahl (*Journal of Médical* Résearch 1914) nous paraît démonstrative ; il s'agit d'une tumeur développée chez une fillette de 2 ans et demi et offrant deux masses distinctes, l'une du volume d'un œuf de poule appliquée sur le pôle supérieur du rein gauche, l'autre de même volume comprimant l'aorte à la hauteur de la région rénale, ganglions régionaux envahis, foie et reins farcis de nodules métastatiques. Histologiquement on trouve suivant les points les dispositions du ganglio-neurome et du sympathome embryonnaire, celles-ci constituant exclusivement les métastases. Il existe d'autre part des amas de cellules chromaffines. La présence de ces dernières pourrait donc expliquer le développement du syndrome dans les tumeurs de cet ordre mais jusqu'ici aucune constatation clinique n'a encore été faite.

Il n'est pas invraisemblable que le développement de ces tumeurs au niveau des ganglions ou des cordons du sympathique puisse entraîner des troubles nerveux secondaires ou réflexes pouvant conduire en particulier à l'hypertension mais en fait, jusqu'ici la production d'hyperadrénalinémie nous paraît exiger la présence et surtout l'organisation vasculaire d'amas chromaffines étendus.

I.— Comparaison avec les cortico-surrénalomes.

Elle exigerait une étude détaillée qui sortirait du cadre de ce travail, bornons-nous à souligner les points essentiels d'après l'étude spéciale que Montpellier et Nyka ont consacrée à cette question en particulier chez le cheval.

A) Les cavités épithéliales glanduliformes font ordinairement défaut dans les tumeurs corticales.

B) L'aspect périthélial presque constant (du moins chez le cheval) dans le paragangliome au début est plus rare ou secondaire dans la tumeur corticale.

C) Les tumeurs corticales montrent surtout chez le cheval, des zones matricielles de type glomérulaire qui font défaut dans le paragangliome.

D) Aucune confusion n'est possible sur du matériel bien fixé entre l'architecture fibrillaire ou spongieuse (suivant les points) des tumeurs corticales et la structure granuleuse du paragangliome.

E) Les noyaux pycnotiques dégénératifs, les noyaux géants et les syncytiums sont presque spéciaux au paragangliome.

F) Sa transformation maligne et sa bilatéralité sont exceptionnelles.

G) L'involution de type épidermoïde (globes cornés) est un caractère précieux mais rare. Il faut d'ailleurs la distinguer de la simple orientation concentrique d'éléments chargés de granulations. Cette dernière disposition est moins rare et également importante.

H) Lorsqu'on peut disposer d'une imprégnation osmique (même secondaire sur du matériel déjà traité par du formol), la confusion sera naturellement facile à éviter (1).

Notons enfin que jusqu'ici on n'a signalé aucun cas de tumeur véritablement mixte avec prolifération simultanée des 2 substances en dehors naturellement de simples états hyperplasiques.

(1) On peut également caractériser la substance corticale sur des coupes à la congélation traitées par le Soudan (Graisses).

Comparaison de quelques cas récents de paraganglioмes accompagnés du syndrome cardio-vasculaire.

L'obligeance des auteurs nous a permis d'examiner nous mêmes les préparations de 3 cas (1). Le plus intéressant tant par le volume de la tumeur (gros rein) que par la persistance des phénomènes secrétoires est celui étudié par le professeur agrégé Oberling. Cette tumeur de la surrénale gauche était de consistance ferme et élastique, et sous la capsule fortement distendue se trouvait un tissu presque mou et difluent de couleur rouge brunâtre.

En traitant les coupes selon la technique de Masson par le bichromate de Potasse (ce qui donne des résultats analogues à ceux de la fixation chromique) Oberling y a constaté l'abondance de la substance chromaffine.

« L'aspect extrêmement variable des cellules est certainement en rapport avec le cycle sécrétoire. On voit des éléments très volumineux dont le cytoplasme est comme rempli par une poussière brune.

Parfois la substance chromaffine semble se condenser et forme de véritables granulations ou gouttelettes. A côté de ces cellules on en voit d'autres dont le cytoplasme est finement vacuolaire et spongieux ; elles grossissent et refoulent celles qui sont imprégnées de substance chromaffine. En général, les cellules les plus riches en subsance chromaffine se trouvent au centre des travées, donc loin des vaisseaux. A ce niveau on rencontre beaucoup de cellules en voie de dégénérescence manifeste, dont le cytoplasme présente une teinte brune sombre.

La forme des cellules est extrêmement difficile à décrire. A un faible grossissement, on a l'impression d'être en présence d'éléments polygonaux ; mais en regardant de plus près on se rend compte qu'il est malaisé de se faire une idée exacte de la forme de ces cellules, qui s'emboîtent, paraissent avoir des contours réguliers d'un côté et envoient des prolongements de l'autre côté.

Dans certaines régions de la tumeur, l'aspect change encore.

(1) Nous avons pu étudier également d'après une préparation obligeamment communiquée par l'auteur un des cas de Suzuki ; cette tumeur à réaction chromaffine positive est représentée dans la figure 6 du mémoire d'Alezais et Peyron de 1911 et elle a été reproduite dans le livre de Lucien et Parisot (1914), le cliché ayant été malheureusement perdu au cours de l'édition de cet ouvrage, nous regrettons de ne pouvoir donner ici cette figure qui est des plus démonstratives.

Les cellules s'allongent extrêmement et prennent un aspect fusiforme. Ces longues cellules, disposées radiairement autour des vaisseaux, réalisent des structures périthéliomateuses extraordinaires.

Le noyau est en général concentrique, arrondi, incurvé, réniforme ; il présente un fin réseau chromatique.

Les cellules multinucléées sont nombreuses ; elles forment des plasmodes parfois énormes et souvent les noyaux se montrent hyperchromatiques et monstrueux. »

Nous avons reproduit *in extenso* cette description parce qu'il s'agit d'un document de premier plan. Les reins montraient seulement une néphrite aiguë épithéliale. Oberling insiste sur la recherche négative au niveau des glomérules et des vaisseaux de lésions vasculaires pouvant faire penser à une simple hypertension d'origine rénale et il ajoute : « *Les branches ascendantes des anses de Henle sont tapissées par des éléments vacuolaires qui rappellent l'image du rein diabétique. Nous ne savons malheureusement pas si la malade était glycémique.* »

D'autre part il souligne l'absence de lésions vasculaires dans le système artériel général et en tire des déductions que nous retrouverons plus loin sur la pathogénie de l'artériosclérose en général.

II. Le cas de Vaquez, Donzelot et Geraudel dont la description est accompagnée d'une série de figures, se distingue nettement du précédent par sa topographie nodulaire (voir fig. 23).

« Les nodules, disent ces auteurs, sont de volume et de forme variable Ils sont formés par la réunion de cellules irrégulières et inégales. Ces cellules sont étroitement accolées les unes aux autres et donnent l'impression que certaines d'entre elles ont déformé par la pression excentrique les cellules voisines, de telle sorte qu'au ventre d'une cellule correspond la cavité de la voisine. Il n'y a pourtant là rien qui rappelle la disposition régulière d'un globe épidermique par exemple. Il semble que c'est au hasard de la vitalité plus grande de telle ou telle cellule, quelle que soit la situation qu'elle occupe dans le nodule centre ou périphérie, que les déformations des cellules voisines se sont produites.

Les limites intercellulaires ne sont pas toujours très nettes, mais même dans ces cas, leur indépendance primitive est toujours révélée en un point quelconque de leur contour, qui reste

distinct du contour de la cellule voisine. On ne trouve jamais de lumière même à l'état d'ébauche, au centre ou dans l'épaisseur du nodule des cellules accolées. »

Le protoplasma est teint en rose par l'éosine, en jaune brun par le Van Gieson. L'autolyse cadavérique ne permettait pas de recherches chimiques précises ; la fixation chromique n'avait pas été pratiquée. Ajoutons toutefois que les préparations à l'hématoxyline ferrique que nous avons pu faire à l'aide du fragment remis par M. le Dr Géraudel, montrent par places la persistance des grains sidérophilés et des vacuoles. Malheureusement ces dernières sont le plus souvent modifiées, déformées ou même créées par la cytolyse.

« *Dans les espaces inter-nodulaires, le tissu a une structure complexe. On y distingue des tractus fibreux, des vaisseaux et des cellules parenchymateuses.* »

Enfin en un point de la coupe on note un détail très caractéristique, la présence d'une veine importante pourvue d'une couche épaisse de fibres longitudinales, c'est-à-dire ayant tous les caractères spécifiques d'une veine centrale de la médullaire surrénale.

Les auteurs soulignent d'autre part la présence fréquente d'hémorragies localisées ou interstitielles, d'œdèmes et de nécrose. .

« Dans les zones les plus atteintes, les nodules en totalité et les éléments des espaces intercellulaires, tout présente des signes de nécrose, coloration normale par les réactifs, effritement du protoplasma, lyse ou pycnose des noyaux, on a toutes les marques d'une véritable fonte du tissu tumoral ou les éléments désagrégés cessent bientôt d'être reconnaissables. »

Ainsi constituée cette tumeur diffère de celle d'Oberling, par les caractères suivants :

Elle est moins volumineuse, sa marche a dû être plus lente, et le cortex persiste encore sous forme d'une bande cirrhosée refoulée à la périphérie. Au contraire dans la précédente les volumineux massifs à orientation périthéliale sont l'*indice d'une prolifération qui sans être maligne au sens strict du mot n'en est pas moins très active.* Aussi le cortex a-t-il complètement disparu. D'autre part la nécrose et l'involution déjà

anciennes dans le cas Vaquez font complètement défaut ou sont à peine marquées dans le cas d'Oberling.

Cette différence n'implique nullement que les processus d'excrétion endocrine aient été originellement différents dans les deux tumeurs mais dans le cas de Vaquez la régression fonctionnelle était assez marquée au moment de la mort de la malade. Toutefois l'accroissement continu de la tumeur a dû maintenir jusqu'au bout une adrénalinémie liée à l'énorme masse du tissu néoplasique représentant 150 ou même 200 fois celle de la médullaire normale. Du reste et il faut insister sur ce point, les nodules en dépit de leur involution, gardent une valeur secrétoire incontestable et certains restent en rapport avec des capillaires sinusoïdaux.

Ainsi constituée cette tumeur, qui a été publiée sous le titre de surrénalome hypertensif, est un paragangliome incontestable, comme l'indiquent les auteurs dans leurs conclusions.

3° Second cas du professeur Labbé (avec Azérad et Violle) Les préparations que nous avons pu examiner montrent qu'il est très voisin du précédent, mais garde un type endocrine plus net avec une involution et des phénomènes dégénératifs moins avancés. On n'y retrouve pas en particulier, l'alternance topographique entre les nodules du tissu glandulaire persistant et les zones internodulaires réduites au squelette conjonctivo vasculaire. Le réseau vasculaire sinusoïde y est d'autre part mieux conservé.

4° Mais le document certainement le plus démonstratif pour l'hystophysiologie de la question est celui de Masson et Martin dont A. Peyron a pu étudier les préparations. Cette tumeur avait déterminé des crises de suffocation et le syndrome cardio-vasculaire très probable ici n'a pas été l'objet d'une étude spéciale dans le service clinique où la malade a été opérée. La description des auteurs et les excellentes figures qui l'accompagnent montrent que les cellules néoplasiques sont à des stades fonctionnels très variés.

« Dans les travées voisines de la périphérie, elles sont claires peu régulières et polygonales, le cytoplasme homogène et sans enclaves granuleuses, est faiblement acidophile ; plus profondément des dissemblances se manifestent certaines deviennent an-

guleuses et émettent des prolongements qui s'insinuent entre leurs voisines ou se moulent sur elles et les enveloppent partiellement ; des granulations sidérophiles apparaissent sur le cytoplasme.

On voit se creuser des vacuoles inégales qui peuvent se fusionner ou au contraire rester distinctes à mesure que le cytoplasme se vacuolise la teneur en granulation diminue. Certaines cellules criblées de cavités ne possèdent plus qu'un cytoplasme emloché. Certaines cellules présentent des corps arrondis ou anguleux fortement sidérophiles (corps décrits par Husnot, Alezais et Peyron). Certaines cellules en apparence dégénérées ont un cytoplasme compact comme vitreux difficilement colorable par l'hématoxyline ferrique et un noyau fripé, pycnotique ou chromatolytique. »

Les auteurs signalent l'existence de travées dans lesquelles les éléments ont un aspect fusiforme rappelant celui de certains sarcomes avec une structure homogène claire granuleuse mais sans vacuoles ni enclaves. Il semble que leur cycle secrétoire ne s'achève pas.

A la périphérie de la tumeur on retrouve quelques travées corticales et enfin dans la néoplasie elle-même les auteurs signalent quelques rares éléments ganglionnaires mêlés à des cellules lymphocytoïdes appartenant peut-être à la lignée sympathique.

Ce cas est jusqu'ici le seul où on retrouve aussi typiques et aussi complètes que chez le cheval les dispositions endocrines décrites par Alezais et Peyron.

Il nous reste enfin à signaler pour terminer cette étude anatomo-pathologique des paragangliomes les processus dégénératifs ou secondaires (Hémorragie, Nécrose calcification, etc.), qui peuvent ici comme pour l'hypophyse, mais moins souvent toutefois, faire disparaître le caractère endocrine de la tumeur.

CHAPITRE V

COMPARAISON DES DIVERSES VARIÉTÉS DE TUMEURS SURRÉNALES EN CE QUI CONCERNE LES SYNDROMES CLINIQUES

Préalablement à l'interprétation physio-pathologique qui sera exposée plus loin et pour pouvoir précisément l'assurer c'est à la statistique qu'il convient de s'adresser :

1° On voit alors que les 13 cas de la série II, malgré leur nombre relativement restreint, ont une valeur démonstrative considérable : il ne faut pas oublier en effet que le paragangliome surrénal représente un type néoplasique très rare par rapport aux autres tumeurs surrénales. Or sur le nombre des cas récents observés depuis le mémoire d'Alezais et Peyron (1911), et qui est de 17 nous voyons que les phénomènes d'hypertension ont été signalés dans 11 et cette proportion est sans doute destinée à s'augmenter dans l'avenir.

2° Par opposition à cette série de cas relativement homogène nous trouvons celle des sympathomes embryonnaires et ganglioneuromes, et parmi les nombreuses observations résumées dans la thèse de Bérard, aucune ne signale le syndrome qui nous intéresse. Les néoformations d'éléments indifférenciés (*sympathogonies*, *sympathoblastes*), *ou de cellules nerveuses proprement dites, ne conduisent donc jamais quel que soit leur siège, à notre syndrome* en dépit du fait parfois signalé (mais à vrai dire mal établi) que les éléments chromaffines proprement dits pourraient s'observer par places dans certains ganglioneuromes.

3° Pour le cortico-surrénalome la question est plus complexe. Il existe en effet une série de cas malins dont le développement s'est accompagné d'hypertension. Les plus démonstratifs sont évidemment ceux qui ont déterminé des

phénomènes de puberté précoce ou de virilisme ; l'*origine corticale étant ici indéniable.*

Voici empruntée à Lohéac, une série — sans doute incomplète de ces néoplasies :

1° Bullock et Sequeira (*Trasactions Pathological Society.* London, 1905). — Garçon de 11 ans. Maturité sexuelle et hypertension.

2° Moag (*American Journal Diseases of children*, 1923). — Fillette 4 ans. Pression maxima de 16 à 14 1/2. Minima de 10 à 9.

3° Stevens (*Journ. Am. Ass.*, 1923). — Sujet de 17 ans. Hypertension modérée portant surtout sur la minima 17 1/2-12. A l'autopsie : grosse tumeur corticale de 1.400 gr. Noyaux hépatiques.

4° Langeron (*Arch. Maladies du cœur*, 1928). — 1er cas : Homme de 66 ans. Tension 24/10.

Epithélioma bilatéral du cortex. En aucun point on ne retrouve de substance médullaire, dosage de l'adrénaline : après 24 heures de vide sulfurique on trouve 0 gr. 45 pour 1.000, soit au total.

5° 2e cas : Epithélioma cortical enlevé chirurgicalement, tension artérielle 20/10. Jeune fille, 20 ans, pas d'adrénaline.

6° Bland-Sutton (*British Med. Journ.*, 1918). — Homme de 45 ans. Tumeur cortico-surrénale bilatérale avec métastases dans l'humérus et dans le cœur. Grosse hypertrophie du ventricule gauche.

7° Mathias (*Virchow Arch.*, 1922). — Fillette de 3 ans. Précocité sexuelle et barbe. Morte à 18 ans. Tension non mesurée pendant la vie, mais à l'autopsie, grosse hypertrophie du cœur gauche sans lésions rénale, artérielle, valvulaire Tumeur du cortex.

Ces diverses observations ont une valeur inégale :

a) Pour plusieurs, l'examen histologique fort succinct laisse persister l'éventualité d'un para-ganglione méconnu. Mais en dehors même de ce fait il faut souligner que ces documents n'ont pas pour la pathogénie du syndrome la valeur démonstrative des paragangliomes. En effet ils restent très rares par rapport à la *fréquence relative des cortico-surrénalomes.*

b) Il s'agit ordinairement de tumeurs malignes. Or nos paragangliomes adrénalinogènes sont exclusivement du type bénin et c'est vainement qu'on cherche dans la littérature

des cas d'adénomes corticaux ayant déterminé l'hypertension chez des sujets au-dessous de 40 ans. La coexistence de l'adénome cortical et de l'hypertension est banale chez les sujets âgés mais alors on ne peut affirmer l'origine surrénale pure de cette dernière, *en raison surtout des lésions de néphrite chronique*. Dans les cortico-surrénalomes des jeunes la coexistence de l'hypertension et des phénomènes de puberté précoce offre un intérêt incontestable, mais on verra plus loin qu'elle ne suffit pas à établir le rôle adrénalinogène du cortex.

c) Enfin et surtout cette hypertension apparue dans l'évolution des tumeurs corticales a toujours affecté un type continu et progressif alors que celle des paragangliomes s'est toujours montrée intermittente et paroxystique « *sur un fond de tension normale ou peu élevée* » (Lohéac).

En résumé la simple statistique des tumeurs surrénales permet déjà d'établir en dehors de toute discussion physiologique que le syndrome cardio-vasculaire qui nous intéresse s'observe avec une fréquence impressionnante, dans la majorité des cas de paragangliome surrénal ou même extra-surrénal ; il reste au contraire exceptionnel dans l'évolution des cortico-surrénalomes, ne s'observant guère que dans des tumeurs à malignité atténuée, et faisant défaut dans les adénomes, comme dans les cancers à métastases.

CHAPITRE VI

INTERPRÉTATION PATHOGÉNIQUE

Nous allons maintenant pouvoir rechercher si les éléments du syndrome clinique concordent de façon satisfaisante avec nos connaissances sur le rôle physiologique du paraganglione médullo-surrénal. Sur ce point nous disposons d'un ensemble de notions bien établies, qui faisaient défaut ou restaient incomplets en 1908 lorsque Alezais et Peyron individualisèrent ce type néoplasique. Nous allons en donner un court résumé qu'il nous paraît du reste inutile d'accompagner de toutes les indications bibliographiques (1).

A. *Adrénalinémie et hypertension.* — Au début des recherches sur les capsules surrénales, lorsque l'adrénaline eût été isolée chimiquement, on se fit une idée plutôt prématurée et schématique de la physiopathologie de la substance médullaire on admit qu'elle assurait de façon exclusive le maintien du tonus vasculaire, grâce à l'adrénaline qu'elle mettait en liberté dans le sang circulant et qui représentait l'excitant physiologique de tous les filets sympathiques du système nerveux vaso-moteur. C'est sur cette base que furent fondées les conceptions initiales de Vaquez et de Josué sur les syndromes surréno-vasculaires, l'*hypertension y traduisant purement et simplement l'hyperadrénalinémie.*

Dans une seconde phase se produisit une réaction marquée par une série d'études importantes et convergentes ; en France celles de Gley et Quinquaud, de Wertheimer et de ses élèves ; à l'étranger Hoskins et Mac Clure, Lewandowsky

(1) Le remarquable article du professeur Tournade d'Alger dans le *Traité de Physiologie normale et physiologique* publié sous la direction du professeur Roger (Masson, éditeur) suffirait à nous en dispenser ; on y trouvera la littérature relative à la question jusqu'à l'année 1928.

Popielski, Stewart et Rogoff. Leurs conclusions furent les suivantes : *La substance médullaire n'est pas indispensable à la vie, son extirpation seule ne suffit pas à déterminer la mort de l'animal, d'autre part elle n'empêche pas la reproduction des phénomènes d'hypertension déterminés par la piqûre du bulbe, l'asphyxie et les excitations centrifuges du nerf splanchnique.* On peut, même après une double surrénalectomie, observer le maintien, pendant plusieurs heures de la tension au taux normal. Dans ces conditions il devenait difficile d'admettre que la médullaire surrénale régissait seule la pression artérielle. Gley et Quinquaud s'attachaient spécialement à montrer qu'après des excitations physiologiques, la quantité d'adrénaline en circulation dans le sang était trop faible pour rendre compte de l'ensemble des phénomènes physiologiques (1).

Dans une troisième phase, on a reconnu que les faits observés par les auteurs précédents, sans perdre, pour la plupart, leur intérêt ou leur exactitude, ne présentaient pas cependant l'importance décisive qu'on leur avait attribuée contre la notion de l'adrénalinémie physiologique.

Ici se placent les expériences intéressantes de Tournade et Chabrol (2) qui, rapprochées d'une série d'autres, *marquent*

(1) Ces auteurs se demandaient si la substance déversée par la surrénale dans les veines de l'organe passait dans le cœur gauche et de là dans le sang artériel en quantité suffisante pour parvenir aux tissus sur lesquels elle agit électivement. Or le sang artériel normal ne contient pas d'adrénaline ou n'en contient que des traces minimes. Mais la teneur du sang veineux en adrénaline augmente beaucoup sous l'influence des excitations du splanchnique. Ils recherchèrent donc le sort de cette substance après avoir provoqué par ce moyen une abondante excrétion ; ils purent la déceler dans la veine cave au-dessus de l'embouchure des troncs veineux lombo-surrénaux. Mais ils ne la retrouvèrent ni dans le segment supérieur de la veine cave ni dans le cœur. On s'en assurait en prélevant à ces différents endroits 20 à 40 cmc. de sang que l'on injectait ensuite à un autre ou au même animal. Sur les deux animaux on suivait ainsi les variations de la pression artérielle.

(2) Tournade et Chabrol ont imaginé un dispositif permettant de dériver dans la circulation d'un témoin toute l'adrénaline éventuellement sécrétée pendant l'excitation du nerf splanchnique sans lui faire subir de dilution supérieure à celle qu'elle aurait connue dans le sang même du générateur. Par les réactions de ce témoin on est en droit de juger si cette adrénalinémie — reproduction exacte de ce que réalise l'excitation du nerf splanchnique chez l'animal intact — est opérante ou non.

Cet artifice consiste dans l'anastomose surrénalo-jugulaire entre 2 chiens, soit B le donneur et A le transfusé. La veine surrénale droite de B est

un retour vers la conception initiale mais avec des modifications importantes confirmant en somme la plupart des conclusions des auteurs précédents sur la complexité du mécanisme régulateur de la tension.

Au total on considère actuellement que les hypertensions résultent d'un mécanisme à la fois nerveux et humoral agissant par l'intermédiaire de la médullaire. L'action peut être purement nerveuse (contraction des vaisseaux). Mais le plus souvent l'action nerveuse se traduit par une décharge d'adrénaline, *celle-ci pouvant d'autre part s'effectuer spontanément, ou même actionner à son tour par voie réflexe les centres nerveux régulateurs.*

En résumé la notion de l'adrénalinémie physiologique permet de comprendre facilement l'hypertension déterminée par le paragangliome et *spécialement son caractère paroxystique.* Récripoquement cette dernière vient confirmer la réalité du processus physiologique si longtemps discuté. On peut même s'étonner que les articles récents des traités de physiologie ou de médecine n'aient pas encore songé à mentionner ou à utiliser dans ce débat l'existence du syndrome clinique.

abouchée par son extrémité périphérique au bout cardiaque d'une veine jugulaire de A, puis liée à son implantation cave. Le cours du sang est dirigé désormais de B vers A. Il existe, en effet, aucune valvule qui s'y oppose. Dès lors quand on excitera le splanchnique droit de B, c'est chez A que devra se manifester l'adrénalinémie s'il est vrai qu'une telle adrénalinémie existe et joue quelque rôle physiologique.

C'est ce que confirme constamment l'expérience ; chez le transfusé apparaît une hypertension artérielle avec ralentissement du cœur, hyperglycémie avec ou sans glycosurie.

Le test pupillaire de Frosch est positif. L'hyperadrénalinémie occasionnelle suscitée artificiellement par l'excitation splanchnique chez le chien n'est donc plus contestable. De leur côté et par d'autres méthodes, Houssay, 1919, Barillet, 1922, Quntz et Gowaerts, 1923, Gley et Quinquand à leur tour, 1293, sont arrivés aux mêmes conclusions.

Mais Tournade et Chabrol ont de plus démontré et ce point paraît capital, la réalité de l'adrénalinémie continue vraiment physiologique, assurée normalement par la sécrétion médullaire l'activité sécrétoire restant sous la seule influence du tonus splanchnique en dehors de toute excitation artificielle du nerf.

De même un chien A subit la décapsulation bi-latérale, opération qui entraîne la chute de la pression artérielle progressive. Après un délai de quelques heures il reçoit de son congénère B du sang veineux surrénal par une anastomose surrénalo-jugulaire. Grâce à cette apport la pression se relève parfois même jusqu'au niveau qu'elle atteignait avant l'ablation des surrénales.

B. *Les états chroniques d'hyperadrénalinémie.* — On peut même aujourd'hui aller plus loin dans cette superposition des données apportées par les tumeurs et par la physiologie expérimentale, car cette dernière arrive à réaliser des phénomènes d'hypertension prolongée *correspondant à une hyperadrénalinémie très probable sinon démontrée.*

a) Depuis longtemps on a réalisé par des injections sous-cutanées ou intraveineuses d'adrénaline ou d'extraits de médullaire, des lésions d'artériose sclérose soit généralisée, soit limitée aux gros vaisseaux. L'étude anatomo-pathologique de ces lésions expérimentales et leur comparaison avec les lésions spontanées d'artériosclérose humaine, a d'ailleurs fait l'objet d'une série de travaux, mais à vrai dire il n'était pas question dans tous ces faits d'une hypertension permanente ou du moins on *a reconnu rapidement qu'elle n'entre nullement en jeu.*

b) Mais plus récemment on a reconnu que section ou énervation des nerfs vaso-sensibles du sinus carotidien ou de la crosse de l'aorte provoque une hypertension artérielle chronique. Cette précieuse méthode est due aux investigations d'Hering (1), Koch (2), Mies, Normann et d'Heymann (3). Ce dernier en particulier a bien établi que le tissu carotidien et l'aorte règlent par voie réflexe la sécrétion adrénalinémique ; leurs nerfs seraient pourvus non seulement des tonus cardio-inhibiteur et cardio-dépresseur décrits par de Cyon et Herwig, mais encore d'un tonus inhibiteur de l'adrénalino-sécrétion.

Ces divers tonus sont supprimés par la section des nerfs vaso-sensibles de ces deux régions et on observe alors la tachycardie, la vaso constriction, l'hyperadrénalinémie permanente et consécutivement l'hypertension chronique.

On conçoit facilement l'importance de ces résultats. Jusqu'ici en effet on connaissait l'action stimulante exercée sur

(1) H. E. Hering, *Die Karotisinus reflexe.* Dresden, 1927. Monographie.

(2) Koch, Nies et Nordmann, *Zeitschr. f. Kreislaufforsch*, 1927, t. 19, p. 592 ; *Versamml. Ges. Dt. Naturforsch.*, 1928 ; *Klin. Wochenschr.*, n° 47, p. 982.

(3) Heymann, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1928, t. 99, pp. 1236-1239 ; *Ibid.*, 1929, t. 100, pp. 196-199-202 ; *Arch. intern. de pharmacodyn. et thérap.*, 1929, t. 35, pp. 269-307.

la médullaire par des substances diverses telles que l'insuline (Tcheboksaroff, Cannon, Mc-Ivor et Bliss, Houssaye et Molinelli) et la strychnine.

Mais l'*existence dans ces cas d'une hypertension prolongée n'était nullement établie.* Dorénavant il sera donc possible et intéressant de comparer avec les dispositions cytologiques du paragangliome celles de la médullo-surrénale des animaux maintenus en hypertension prolongée. Cette dernière étude vient d'être commencée par Goormaghtigh (1). Le savant anatomo-pathologiste de Gand était particulièrement familiarisé avec cette question en raison de ses travaux antérieurs sur l'histo-physiologie des surrénales. Il avait d'ailleurs étudié préalablement les caractères histologiques des hyperplasies déterminées par l'insuline et la strychnine. On se reportera à ses diverses notes ou mémoires pour l'étude détaillée de ces modifications histologiques dont l'interprétation reste toujours délicate.

Bornons-nous à indiquer que chez les animaux ayant subi l'énervation du sinus carotidien, il observe dès les premières heures et au cours des jours suivants, une série (2) de modifications histo physiologiques se prolongeant jusqu'au 4e mois. Toutefois *il n'ose pas affirmer qu'elles aboutissent à une hypertrophie cellulaire, définitive de la substance médullaire.* Par contre, fait curieux, il observe dans le cortex une hyperplasie secondaire très marquée (mitoses dans la zone glomérulaire, surcharge lipocholestérique généralisée.) présentant un intérêt particulier pour l'interprétation complexe des tumeurs corticales, avec hypertension, qui seront envisagées plus loin.

Quoi qu'il en soit ces premières tentatives positives de pro-

(1) Goormaghtigh et Elaut, *C. R. de l'Assoc. des anat.* Londres, 1927, t. 22.

(2) V. *C. R. Soc. Biologie*, 1929, t. 101, p. 50. Il avait montré antérieurement chez le lapin que l'activité de la médullaire surrénale offrait deux variétés distinctes.

Premier type (stimulation par action de la strychnine) « où à côté de phénomènes nucléaires ou cytologiques bien caractérisés la chromaffinité reste constante.

Deuxième type (stimulation par l'insuline) dans lequel malgré les signes cytologiques d'hyperactivité la réaction chromaffine s'atténue, la glande perdant une partie de sa charge adrénalinique.

Chez les lapins dont Heymann avait énervé le sinus carotidien et la crosse

duction expérimentale conjuguée d'une hypertension chronique et d'une hyperplasie médullaire, donneront certainement lieu à des comparaisons intéressantes avec les dispositions sécrétoires du paragangliome lorsqu'on disposera pour ce dernier d'un matériel humain fixé dans d'excellentes conditions, comme dans les cas opératoires de Martin et Masson et de Shipley. Pour les paragangliomes du cheval, leur étude histologique se poursuit à l'aide de cas tout récents dans le laboratoire d'A. Peyron ; il ne saurait être question de l'aborder ici, elle ne correspondrait d'ailleurs pas au caractère anatomo-clinique de cette revue.

C. *L'hypothèse d'un rôle adrénalogène du cortex.* — Une série d'études pour la plupart anciennes concluent que le cortex comme la médullaire pouvait engendrer de l'adrénaline. Telle fut l'opinion de Fuhrmann, Josué, Abelous, Soulier et Toujean (1), etc.

La plupart des histologistes et physiologistes reconnaissent la présence dans le cortex de faibles quantités d'adrénaline

aortique et qui présentent consécutivement une hypertension prolongée pendant plusieurs mois, il a fait les observations suivantes :

a) Dans les premières heures qui suivent, stimulation comparable à celle de l'insuline.

b) A la fin du premier jour crise relative dans le fonctionnement avec signes d'insuffisance (pycnose, condensation du protoplasme) mais sa durée est courte car dès le 3e jour apparaissent des mitoses de régénération dans les zones pycnotiques.

c) Bientôt après se crée un état d'équilibre de telle sorte qu'au 4e mois de l'hypertension la médullaire avec une chromaffinité intacte, offre des signes d'hyperactivité comme dans la stimulation par la strychnine.

Il ne faut pas perdre de vue que ces modifications histologiques sont particulièrement délicates à apprécier en raison de la difficulté bien connue qu'on éprouve à fixer de façon satisfaisante le tissu chromaffine, en particulier pour l'étude du chondriome.

(1) La technique de ces derniers auteurs était la suivante :

De la pulpe de surrénale de bœuf est mise à macérer dans du sérum physiologique avec addition de chloroforme pour éviter la putréfaction. On en fait 2 lots de même poids que l'on met l'un dans l'étuve à 37 l'autre dans la glacière à 0°. Au bout d'un jour le premier montre le plus d'adrénaline.

La même expérience faite avec de la pulpe de substance corticale seule donne les mêmes résultats. D'où les auteurs concluent que l'adrénaline est issue du cortex ; opinion des plus discutables. D'autre part les extraits corticaux déterminent des phénomènes d'hypertension dans une proportion moindre que pour les extraits médullaires et qui serait d'après ces auteurs de 1 à 3,7 ; selon eux l'adrénaline serait élaborée dans le cortex et accumulée dans la médullaire.

mais ils en donnent des interprétations différentes et toutes opposées à celles des auteurs précédents (1).

Ciaccio l'attribua aux cellules chromaffines éparses dans le cortex et aussi à la diffusion de l'adrénaline chassée par la contraction des fibres musculaires lisses des veines centrales.

Cette dernière opinion est également celle de Cevidalli et Léonsini qui voient la réaction de Vulpian s'étendre progressivement à la substance corticale après la mort.

Plus récemment deux physiologistes américains F. A. Hartmann et W. E. Hartmann (*Americ. Journ. of Physiologye*, 1923) ont admis à nouveau le rôle adrénalogène du cortex mais Stewart dans son étude critique récente (*Physiological Rewiews*, avril 1924, p. 163) s'élève contre ces conclusions et considère que l'isolement des deux substances n'a pas été soigneusement fait, il remarque surtout que le test biologique souvent employé pour déceler l'adrénaline (œil énuclé de grenouille), n'est nullement spécifique.

Mais la question ne pouvait être résolue définitivement *qu'en comparant expérimentalement un cortex et une médullaire absolument distincts* ; ces recherches ont été faites sur les poissons (Elasmobranches) dont les corps interrénaux et suprarénaux peuvent être isolés.

S. Vincent 1925, et surtout Lutz et Wymann (1927, *Journ. of expér. Zoology*, t. 47, p. 295) éliminent ainsi formellement le rôle adrénalinogène du cortex.

En somme l'opinion de la majorité des physiologistes est restée nettement défavorable.

Toute autre est la question des connexions trophiques entre la médullaire et la partie avoisinante du cortex sur laquelle insistent divers physiologistes et tout récemment Cramer.

En effet on conçoit facilement qu'il existe une synergie

(1) Un auteur américain, Baumann, vient d'insister récemment sur la présence d'adrénaline dans des extraits surénaux vendus dans le commerce comme purement corticaux. Pour la mettre en évidence il a utilisé la méthode mise au point par Seidell pour l'analyse des extraits desséchés (Encrinology, n° 11, 1922). On conçoit les résultats inattendus et parfois les conséquences graves liées à ces impuretés des extraits. Rappelons que certains auteurs ont voulu demander aux extraits corticaux une action antigoniste de celle de la substance médullaire.

entre les deux substances pour l'élaboration de l'hormone paraganglionnaire et que les matériaux de celle-ci ou « préadrénaline » puissent provenir en partie ou même en totalité du cortex et ce sera peut-être dans l'avenir l'explication des cas paradoxaux précédemment énumérés de tumeur corticale avec hypertension.

D. *L'hypertension dans les hyperplasies surrénales.* — Cette question ouverte depuis longtemps par les travaux de l'école française (Pilliet, Vaquez, Aubertin, Ambard, Darrié, Ménétrier, Bloch, Chirié, Gaillard, etc... sur les surrénales de la néphrite chronique et des hypertendus, a fini par s'éclaircir ; il faut admettre actuellement conformément aux idées initiales de Wiesel que l'hyperplasie de la médullaire ou des nodules accessoires de tissu chromaffine a seule un rôle déterminant (1).

Goldzieher a confirmé d'après un matériel d'autopsie considérable recueilli pendant 20 ans, la localisation exclusive et prédominante à la médullaire (98 cas sur 110 observations de néphrite chronique) les dimensions moyennes des surrénales étant de 6 cm., 4 cm., 1 cm. 1 pour la droite. 6 cm., 3 cm., 3 1 cm. 1 pour la gauche. Celles de la médullaire représente en moyenne 7 mm., 4 mm. 6, 2 mm. 3, au lieu de 4 mm., 2 mm., 1 mm. dans la surrénale normale. Il s'agit là d'ailleurs de chiffres schématiques car l'intrication des nodules corticaux rend pratiquement ces mesures difficiles. Goldzieher, dans sa monographie récente confirme ses conclusions antérieures sur les dispositions histologiques de l'hyperplasie du tissu paraganglionnaire. Il insiste en particulier sur l'hyperplasie des parois musculaires de la veine centrale dont il donne d'excellentes figures et qu'il rapporte avec raison à des décharges d'adrénaline excessives ou prolongées (2).

(1) On a pu contester certaines assertions de Wiesel en particulier la signification de petites cellules rondes à aspect lynphocytaire qui selon lui représentaient toujours des sympathogonies en voie d'évolution chromaffine, en particulier une série de pathologistes allemands : Aschoff, Oberndorfer, Schmorl et Paunz ont soutenu qu'il s'agissait simplement d'éléments de système lymphoïde ou réticulo-endothélial ; il est peu probable que des éléments sympathiques embryonnaires puissent se multiplier ou se différencier après la naissance, mais les cas d'hyperplasie localisée à la substance médullaire gardent toute leur valeur.

(2) The Adrénals, Their physiology, pathology, and diseases, Churchill éd., Londres, 1929, 436 pages, bibliographie étendue.

La conception dualiste paraît également se confirmer dans l'hyperplasie surrénale de l'artériosclérose. Ici également Josué et une série d'auteurs français : Widal, Boinet, Boidin *attachèrent au début une importance excessive à l'hyperplasie corticale* et de nombreux pathologistes montrèrent au contraire qu'elle était plutôt secondaire ou accessoire (Sabrazès, Nowieki, Hornowski, Landau, Goldzieher); ce dernier auteur donne les dimensions moyennes suivantes : correspondant à 600 cas dans lesquels les lésions de l'aorte et du système artériel furent vérifiées :

5 cm. 4, 5 cm. 6, 1 cm. 4 du côté droit.
5 cm. 7, 3 cm. 6. 1 cm. du côté gauche.

La médullaire montrant respectivement les dimensions :

6 mm. 5, 4 mm. 7, 2 mm. 4.

Les surrénales seraient en sommes accrues en épaisseur et en largeur mais pas en longueur.

En somme il semble bien que la localisation initiale de l'hyperplasie à la médullaire soit actuellement confirmée par l'histopathologie.

Rappelons que la notion d'hypertension d'origine surrénale due à Vaquez (1904) fut adoptée par une série d'auteurs à propos des néphrites chroniques ; d'autres au contraire à la suite de Janeway la considérèrent comme une simple hypothèse séduisante. Le désaccord des physiologistes et des pathologistes tient à l'absence de tests vraiment spécifiques permettant d'affirmer l'hyperadrénalinémie. Les sérums pathologiques renferment des substances mydriatiques diverses pouvant donner la réaction d'Ehrmann. La réaction à l'adrénaline chez les hypertendus a donné des résultats contradictoires. Glough (Bull. john Hopkins Hospital 1920 tome 31, p. 266) la trouve positive dans les deux tiers de ses cas alors que des sujets normaux pris au hasard ne la montrent que dans 18 %. On a opposé d'ailleurs à ce point de vue l'hypertension essentielle et celle des néphrites. Dans cette dernière seule le test d'adrénalisme serait positif (Jansen Deuts. Arch. fur Klini. Med. 1925) tome 147; Breus Acta Med. Scand.

1926, t. 64). Mais certains auteurs ne voient dans ce test positif qu'une simple exagération du tonus sympathique (Deike et Hulse Deutsch Arch. fur Klin. Med. 1924, t. 145). Par contre dans le camp opposé Heteneyi et Sumegi. Klin.Wochen-1925) trouvent que les deux tiers des cas d'hypertension essentielle donnent un test positif. D'autres auteurs en utilisant le test de Lewi, aboutissent à des conclusions également divergentes : il est resté négatif dans six cas d'hypertension de Barath (Med. Klin. 1922, t. 182, p. 18). Par contre Kato et Watanabe (cités par ce dernier auteur) l'avaient trouvé positif dans des cas de néphrite chronique et d'autant plus net que l'hypertension était plus forte. Tout récemment Wischnofsky ne l'a pas retrouvé une seule fois dans 19 cas d'hypertension dont quelques-uns de type essentiel (Med. Journ. and Record Février 1930).

E. *L'hypertension dans les cortico-surrénalomes.* — Langeron et Lohéac qui étudient spécialement cette question en utilisant de façon méthodique leurs documents anatomocliniques ont observé en premier lieu un cortico-surrénalome bi-latéral (mentionné plus haut) qui était certainement le point de départ des accidents hypertensifs antérieurs car les reins et les vaisseaux étaient intacts, il n'existait disent-ils qu'une réaction hypertrophique du ventricule gauche en rapport avec le chiffre tensionnel observé. Or 28 heures après la mort et malgré ce long délai, on retrouva après dosage colorimétrique encore 0.45 pour 1.000 d'adrénaline libre, soit pour la totalité des deux glandes 18 mm. Par contre dans un second cas chirurgical (jeune fille de 20 ans) de cortico-surrénalome avec tension de 20/10, il n'y avait que des traces indosables d'adrénaline. Ainsi embarrassés par cette discordance de deux tumeurs du même type, les auteurs de Lille concluent comme suit :

« *Faut-il en conclure que l'adrénaline ne joue aucun rôle dans l'hypertension ? Ce serait certainement prématuré, mais on peut dire, et nos autres constatations plaident dans le même sens que certaines hypertensions se produisent en dehors de toute augmentation du taux de l'adrénaline surrénale et que par conséquent cette substance n'est pas nécessaire ou n'est pas la seule à assurer les variations pathologiques de la tension artérielle, et par extension la régu-*

lation de tension artérielle normale ; ou bien ce qui agit physiologiquement est bien toujours l'adrénaline mais sous une autre forme non décelée par la méthode colorimétrique et l'adrénaline colorimétrique pourrait n'être qu'un aspect de réserve ou de déchet de la véritable adrénaline, physiologiquement active. Ou bien il existe autre chose que de l'adrénaline que nous ne savons pas encore déceler chimiquement. ».

En fait il faudra attendre, pour pouvoir conclure avec précision, de nouveaux cas démonstratifs, (de préférence chirurgicaux) pour être à l'abri des erreurs d'analyse résultant de l'autolyse et c'est seulement lorsqu'une série d'observations concordantes aura été apportée que la clinique pourra modifier les conclusions actuellement négatives de l'histophysiologie sur le rôle adrénalogène du cortex ; provisoirement on doit admettre : 1° que dans les cortico-surrénalomes unis ou bilatéraux accompagnés d'hypertension *la substance médullaire peut persister longtemps, et même présenter temporairement une hyperplasie collatérale* ou 2° dans un ordre d'idées différent supposer que les modifications humorales consécutives au passage massif dans la circulation des produits de sécrétion corticaux *déclenchent un mécanisme extra-adrénalinique d'hypertension.* En tous cas, le développement des phénomènes d'hypertension dans certains paragangliomes extra surrénaux (cas d'Haussmann et Getzowa) confirme déjà l'importance capitale de ces recoupements et montre qu'il faut procéder avec une grande prudence dans les déductions physiopathologiques relatives aux tumeurs du cortex.

F. *Conclusions sur l'hypertension dans les paragangliomes.* — Son caractère distinctif par rapport à celui des tumeurs cortico surrénales est l'existence des paroxysmes déjà mise en évidence dans la thèse de Lohéac. Ce fait rapproché de l'existence d'artères souples et du jeune âge des sujets a évidemment une valeur considérable pour établir l'origine médullo-surrénale des accidents mais il ne s'ensuit nullement que l'hypertension permanente ne fasse pas partie du syndrome et ici nous ne croyons pouvoir mieux faire que de citer le passage suivant de M. Vaquez, Donzelot et Géraudel :

« Suivant la conception généralement admise, il existerait un mécanisme régulateur central qui tendrait à modérer d'une ma-

nière automatique toute cause susceptible de troubler le régime normal de la pression artérielle. En l'occurrence l'excès de la sécrétion adrénalinique pourrait surprendre et déborder passagèrement le mécanisme régulateur, mais celui-ci ne tarderait pas à l'emporter et à rétablir l'équilibre tensionnel.

Ainsi s'expliquerait admirablement les paroxysmes hypertensifs évoluant sur un fond de pression artérielle normale ; en revanche il ne saurait être question en pareil cas d'hypertension artérielle permanente. Un fait correctement observé a pour nous plus de valeur que toutes les théories les plus ingénieuses. Or notre malade après avoir fait les plus impressionnantes crises d'hypertension qui puissent se voir, est devenu dans les derniers mois de son existence un hypertendu permanent. Nous avons toutes les raisons de penser que ces deux modalités d'hypertension relèvent d'une seule et même cause, c'est-à-dire de l'existence d'une néoformation surrénale seule lésion décelée à l'autopsie.

G. *Association de l'hypertension et de la tachycardie.* — Elle ne constitue pas envisagée en elle-même un syndrome caractéristique. Rappelons ici que l'hypertension peut être associée au myxœdème (1) et sourtout au syndrome de Basedow. Toutefois dans ce dernier cas, elle est purement systolique, la tension diastolique restant normale ou abaissée ; cette hypertension dans le syndrome de Basedow a fait l'objet de nombreux travaux (2).

Boas et Shapiro qui l'ont étudiée spécialement sur 55 cas insistent sur le fait que l'hypertension n'y est jamais diastolique.

Ces auteurs ont spécialement étudié (surtout pour le syndrome d'hyperadrénalisme envisagé plus loin) (3), l'association de l'hypertension vraie ou diastolique et de la tachy-

(1) Fishberg A. M., *Arterio-sclerosis in Thyroid Deficiency* (*The Journal of the American Medical Association*, 82, 463, feb. 9 1924).

(2) Willius F. A., Boothby, W. M. and Wilson L. B., *The Behavior of the Heart in Exophtalmic Goiter and adenomatous Goiter with Hyperthyroïdisme* (*Tr. A. Am. Phys.*, 38, 1926, 1923) ; Plummer H. S., *Blood Pressure in Graves Diseases* (*Tr. A. Am. Phys.*, 30, 450, 1915) ; Harris I., *Pulse Pressure in Exophtalmic Goiter* (*Brit. Med. Journ.*, 1, 630, April 14, 1923) ; Forster N. B., *Less Commons forms of Hyperthyroïdisme* (*Tr. M. and chir. Fac.* Maryland, t. 1926, 28, 1924).

(3) *Diastolic Hypertension with increased basal métabolism rate* (*Journal of American medical association*, 1925, t. 84, 2, p. 1558) ; Mougeot A., *Tachycardie paradoxale des hypertendus et Réflexe oculo-cardiaque* (*Progrès Médical*, 29, 663, 119) ; Lian C., *De la tachycardie par hypertension ; symptôme d'insuffisance ventriculaire gauche* (*Progrès Médical*, 29, 600, 1913).

cardie, sur laquelle les études de Mougeot et de Lian avaient depuis longtemps attiré l'attention. La mesure du métabolisme basal a été utilisée pour essayer d'obtenir sinon une pathogénie du moins une classification provisoire de ces cas et on trouve dans les mémoires des auteurs américains l'indication et la critique de ces diverses recherches ; *ordinairement l'hypertension essentielle ou associée à la néphrite chronique ne s'accompagne pas d'élévation de température* ; *dans les cas rares ou celle-ci s'observe on avait mis seulement en cause l'hyperthyroïdisme* ; *Boas et Shapiro font intervenir un facteur d'hyperadrénalinémie exclusif ou associé au précédent* ; cette opinion éclectique cadrerait particulièrement avec les études expérimentales et physiologiques récentes en particulier celles de Cramer.

En somme l'association de la tachycardie à l'hypertension vraie ou diastolique n'est nullement caractéristique de l'origine du syndrome mais *lorsqu'il s'y surajoute des phénomènes fébriles sans cause organique, la présomption d'un facteur surrénal pur ou associé devient grande et dans les tumeurs paraganglionnaires il est certainement primitif.* C'est pourquoi il est rationnel de lui maintenir provisoirement ce même rôle déterminant dans le simple syndrome d'hyperadrénalisme sans tumeur, individualisé par Shapiro et qu'on retrouvera plus loin.

II. — **La glycosurie.**

Les recherches initiales de Blum montrèrent que l'injection d'extraits surrénaux ou d'adrénaline, entraîne une hyperglycémie suivie de glycosurie.

C'est pourquoi depuis lors chez les diabétiques scléreux et hypertendus on suspecte toujours l'hyperactivité surrénale. Blum avait vu que l'injection d'adrénaline entraîne une hyperglycémie pouvant atteindre pendant plusieurs heures le taux de 5 %.

Les expériences déjà anciennes d'Achard, Ribot, et Binet (1921) établirent d'autre part que l'hyperglycémie provoquée est plus marquée et plus durable si on associe le glucose

et l'adrénaline que dans les cas ou chaque substance est utilisée seule.

Pratiquement on s'accorde à accepter qu'une hyperadrénalinémie *qu'elle soit brusque ou prolongée, trouble l'équilibre que l'hormone pancréatique contribue au contraire à maintenir.*

Il faut noter le fait intéressant pour nos tumeurs que les injections intraveineuses se montrent même à petites doses plus actives que les injections sous-cutanées (1). D'autre part utilisées à trop fortes doses elles n'exercent plus d'action comme s'il se produisait un phénomène d'inhibition. C'est d'ailleurs pour éviter ce dernier que certains expérimentateurs ont utilisé les voies sous-cutanées et intra-péritonéales permettant d'utiliser des doses assez fortes : chez le lapin l'injection d'un centimètre cube d'adrénaline pour un kilo de poids du corps élève en une demi-heure le taux du sucre à 290 mgr. ; le chiffre maximum de 400 mgr. est atteint au bout de 2 ou 3 heures. Ensuite on revient progressivement au chiffre normal au bout de 7 à 9 heures. Chez l'homme, le taux maximum de 200 mgr. est atteint en une heure et on observe ensuite une hypoglycémie parfois prolongée.

Le mécanisme de cette glycosurie adrénalinique a été bien précisé par les expériences de Rittmann (*Munchner Medic. Woch. et Arch. f. Expér. pathol.*, 1909). Il a montré qu'elle se poursuit aussi longtemps que l'adrénaline circule dans le sang ; par contre dès que l'on cesse de maintenir cette adrénalinémie continue, le sucre disparaît. La période de latence nécessaire pour mobiliser ainsi le sucre des tissus est relativement courte. La proportion de sucre dans le sang et l'urine est naturellement liée d'une part à la concentration de l'adrénaline et de l'autre à la richesse des tissus (en particulier du foie) en glycogène, de sorte qu'on peut arriver pratiquement par des injections sous-cutanées assez fortes d'adrénaline à libérer complètement le glycogène hépatique chez l'animal en expérience. Celui du muscle résisterait plus longtemps. On comprend ainsi que chez les animaux dont le

(1) C. K. Cori. The rate of absorption of epinephrine from the sub-cutaneous tissus. Science, 1929, 70-385-60.

Cormon pense que l'adrénaline par injection sous-cutanée passe rapidement dans le sang, Cori croit au contraire que l'absorption est très lente.

glycogène hépatique a disparu sous l'influence du jeûne ou *de la strychnine, l'adrénaline ne détermine plus de Glycosurie.*

Toutefois certains auteurs (Bang, Biochem. Jetsh, 1913, vol. 58, p. 236) et Pollack (*Arch. f. exp. Pharmacol.* 1909, vol, 61,) ont montré qu'en répétant alors les injections d'adrénaline la glycosurie peut encore être obtenue. Elle proviendrait de la reconstitution du glycogène aux dépens des graisses (*Blum Velitsch Raubitscheck*). Il faudrait enfin retenir selon Neubauer comme facteur de cette glycosurie adrénalinique l'hyperémie du foie consécutive elle-même à l'hypertension.

On avait observé que ces injections répétées d'adrénaline peuvent maintenir une hyperglycémie tandis que la *glycosurie disparaît.* On a parlé à ce propos d'une sorte d'immunité D'autres auteurs ont essayé de démontrer histologiquement que les épithéliums du rein devenaient progressivement imperméables pour le sucre (Nowicki, *Virchow Arch*, 1911).

Quoiqu'il en soit on comprend ainsi que la glycosurie puisse s'atténuer ou devenir intermittente dans certains cas d'hyperadrénalinémie (1) en particulier dans nos paragangliomes où l'excrétion intra-vasculaire de l'hormone ne paraît pas elle-même être permanente, du moins dans certains cas.

A ces effets de l'hyperadrénalinémie s'opposent, en les confirmant, les résultats de la décapsulation ; elle détermine en effet un processus inverse d'hypoglycémie et Tournade et Chabrol ont établi que celle-ci tend à s'atténuer sous l'influence d'une transfusion prolongée du sang veineux surrénal.

Houssaye et Molinelli ont confirmé cette conclusion.

Tournade déclare à ce propos que les arguments donnés n'ont pas valeur péremptoire car la diminution du sucre circulant chez l'animal décapsulé peut résulter simplement de l'atteinte grave de son état général ; quand à l'hyperglycémie consécutive aux injections d'adrénaline, elle n'impliquc-

(1) Ricaldoni (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, vol. 49, p. 627, 1925) a noté dans un cas que l'injection d'adrénaline n'avait entraîné aucune modification, probablement parce que les injections avaient été pratiquées pendant 13 ans. Goldzhieher admettrait ici volontiers l'hypothèse de modifications d'ordre colloïde dans les cytoplasmes du rein.

rait nullement que *l'hormone à son taux habituel d'excrétion intra-vasculaire* touche réellement au métabolisme des hydrates de Carbone.

Quoi qu'il en soit, en laissant de côté la question complexe de l'influence que l'adrénalinémie normale exerce sur le métabolisme des hydrates de carbone, la production de glycosuries plus ou moins intermittentes ou prolongées *consécutivement à des injections ou décharges d'adrénaline à doses relativement fortes* paraît actuellement établie.

Mais il faut noter que certains physiologistes continuent d'être sceptiques sur certains points. C'est par exemple le cas de Stewart qui dans son étude critique de 1924 (*Physiological Reviews*) met en doute à ce propos l'origine surrénale des diverses hyperglycémies déterminées par la piqûre du 4e ventricule par la caféïne, la morphine, l'éther, l'asphyxie et ainsi que celle de l'hyperglycémie dite émotionnelle.

D'autre part il s'élève vivement contre l'hypothèse d'un antagonisme physiologique entre l'adrénaline et l'insuline auquel Zuelzer avait attaché une grande importance. Cet auteur avait montré depuis longtemps qu'on peut faire disparaître la glycosurie adrénalinique par des injctions d'extrait pancréatique. Stewart ne trouve pas dans ce fait la preuve décisive d'un antagonisme physiologique. De même le fait que l'ablation du pancréas ne donne pas lieu à la glycosurie lorsque les surrénales ont été préalablement extirpées ne lui paraît pas probant en raison de la survie trop courte des animaux et il émet à ce propos des doutes sur la série des expériences fondamentales de Mayer, d'Heden et Giroux etc.

Quoi qu'il en soit, cet ensemble considérable de faits, en dépit de leurs caractères parfois contradictoires nous paraît expliquer rationnellement l'hyperglycémie et la glycosurie notées dans plusieurs des observations. D'autre part, *la complexité des facteurs humoraux et endocrines ainsi mis en évidence dans les études expérimentales permet de comprendre comme pour l'hypertension l'inconstance ou le caractère intermittent du symptôme*, dans les paragangliomes jusqu'ici étudiés.

III. — Symptômes accessoires.

Les accès de fièvre qui ont été signalés au cours des crises dans plusieurs des cas peuvent être considérés comme des accidents d'hyperadrénalisme aigu lorsqu'on les rapproche des notions actuellement établies sur le rôle de la médullaire dans les phénomènes thermiques (1) (Etudes de Euler et de Cramer). Il semble d'ailleurs que sur ce point le cortex aurait un rôle nettement antagoniste de la médullaire de sorte que ces accès fébriles proviendraient peut-être également de l'insuffisance ou de l'atrophie du cortex. Tous ces faits constituent pour l'avenir un vaste champ d'investigations. De même les crises sudorales des accès pourraient être rapportées à l'action stimulante bien connue qu'exerce l'adrénaline sur les glandes sudoripares. Enfin les accidents graves ou mortels d'œdème pulmonaire signalés dans les cas de Labbé, de Vaquez, de Mayo, de Shipley, représentent sans doute

(1) Donnons ici une mention spéciale aux études fondamentales de Cramer, l'éminent physiologiste de l'Institut anglais du cancer a bien compris la nécessité d'un test histo-physiologique précis permettant d'apprécier l'activité fonctionnelle de la médullaire et il utilise pour cela la simple fixation de petits fragments par les vapeurs d'acide osmique. Par cette méthode rapide les granulations sont nettement visibles et se retrouvent parfois dans les vaisseaux. Cette technique l'a conduit à démontrer que la médullaire hypersecrète sous l'action du froid et qu'à la longue sa stimulation prolongée s'accompagne d'adrénalinémie et détermine de la fièvre. Cette fonction de thermogenèse a été confirmée par d'autres physiologistes Boothley et Sandiford, Cannon, Auler, etc.). De même il a pu constater une sécrétion active au cours de l'anesthésie par l'éther, par contre, il n'a pu retrouver celle qui serait déterminée par l'insuline (Auler, *Am. J. of Physiol.*, t. 90, p. 340).

Nous n'avons pu d'ailleurs consulter la monographie toute récente que Cramer vient de consacrer à la question. Se reporter également à l'article de Sajous, *Endocrinology*, n° 6, 1925 (d'ordre surtout spéculatif).

Les études expérimentales de Wyman (*Cortical and medullary factors in suprarenal insuffisiency. Ann. J. Phys.*, 1929, t. 90, p. 563) ont porté sur le rat.

Extirpation uni ou bilatérale suivie de greffe corticale. Il rattache à l'insuffisance de la médullaire l'insensibilité au choc anaphylactique et l'intoxication par l'histamine et à l'insuffisance corticale l'hypoglycémie et l'hypothermie (rattachées au contraire par la plupart des auteurs à la médullaire). Ajoutons que tout récemment Koelher et Aichelberger (*Am. J. of Phys.*, t. 90, p. 417) prétendent avoir isolé des surrénales un nouveau principe actif qui serait distinct de l'adrénaline, issu du cortex et aurait pour effet d'élever le métabolisme basal et d'améliorer les asthénies. Toutefois jusqu'ici tout concorde à montrer que la substance médullaire seule a une action sur la thermogenèse.

un effet toxique de l'hyperadrénalinémie conformément à l'opinion générale des expérimentateurs (Hallion).

L'amaigrissement lui-même peut-être rapporté de la même façon à l'hyperadrénalisme avec ce que nous savons actuellement sur le rôle de ce dernier dans les modifications du métabolisme.

Enfin le coma de type urémique communément rapporté aux lésions rénales pourrait lui aussi avoir une origine spéciale si l'on en juge d'après le cas XI. (Vaquez et Géraudel).

« Notre malade, disent-ils, qui faisait fréquemment de l'albuminurie notamment après les crises violentes, a présenté dans les derniers jours de son existence tous les signes d'une coma azotémique avec 1 gr. 50 d'urée sanguine dans le litre ; or l'autopsie nous montre l'intégrité absolue macroscopique et microscopique des parenchymes rénaux. Nous pouvons rapprocher notre cas de celui d'Oppenheimer et Fishberg concernant un sujet atteint de corticosurrénalome avec hypertension permanente, albuminurie, dont les reins furent également trouvés complètement indemnes de toute altération.

De pareils faits doivent soigneusement être enregistrés. Nous nous garderons bien d'en tirer des conclusions hâtives, mais nous tenons à faire remarquer qu'ils doivent dès à présent inciter à la prudence dans l'interprétation de certains symptômes que l'on a tendance à considérer actuellement comme devant fixer l'attention uniquement sur le filtre rénal. »

Conclusions générales sur la physiopathologie du syndrome cardio-vasculaire.

Les symptômes que nous venons d'analyser séparément en suivant leur ordre d'importance nous paraissent tous, quelle que soit la complexité de certains cas particuliers, liés à un état d'hyperadrénalinémie continue, les paroxysmes provenant *soit de la décharge intermittente des veines surrénales, soit simplement des phénomènes de régulation qui interviennent automatiquement* lorsqu'un certain taux est dépassé ; on peut admettre provisoirement que ces 2 facteurs l'un anatomo-physiologique d'ordre local, l'autre d'origine nerveuse ou humorale sont susceptibles de coexister.

Quoi qu'il en soit, il y aura lieu dans les observations nouvelles de rechercher minutieusement, à la fois par les investigations cliniques et sur des pièces macroscopiques précocement fixées, les lésions d'artério-sclérose (1) ainsi que l'insuffisance ou la sclérose atrophique secondaires des îlots de Lengerhans. On peut ainsi considérer que l'étude du paragangliome contribuera à régler la question complexe et toujours discutée des liens pathogéniques entre l'état fonctionnel et la lésion. Pour certains auteurs, en particulier pour le professeur Oberling (Société Anatomique 1925), ce sont les lésions d'artériosclérose qui détermineraient l'hypertension ; mais le processus inverse est plus généralement accepté par l'école française à la suite des travaux de Vaquez.

Provisoirement le développement du syndrome cardio-vasculaire chez des sujets jeunes examinés au début de leurs accidents *semble plutôt en faveur de la seconde opinion.* Remarquons d'ailleurs qu'elle cadre bien avec les syncopes accidentelles des cas de Kolisko et de Helly, comme avec les accidents aigus parfois observés dans certaines hémorragies surrénales qui déterminent une décharge intra-vasculaire brusque et totale du contenu de la glande (2).

IV. — Les syndromes cliniques d'hyperadrénalisme en dehors du paragangliome

Une fois établi, le syndrome cardio-vasculaire caractéristique des paragangliomes, il était à prévoir que la clinique dégagerait des formes frustes, incomplètes, ou transitoires

(1) Est-il nécessaire de rappeler que ce terme imprécis d'artériosclérose correspond, en réalité, selon les cas à des lésions différentes par leur origine et surtout leur localisation aux diverses tuniques artérielles ; nous ne pouvons malheureusement insister ici sur ces distinctions importantes qui sont trop souvent perdues de vue.

(2) Nous faisons allusion ici à la suite de Goldzieher au cas intéressant de Materna. Enfant de 3 jours mort brusquement. Les surrénales étaient distendues par un hématome et le foie renfermait une quantité considérable d'adrénaline (réaction d'Ehrmann et réaction de Vulpian sur des coupes par congélation). On pourrait d'ailleurs objecter avec Godzhieher que c'est peut-être l'hypertension qui a entraîné elle-même l'hémorragie.

correspondant à de simples états d'hyperplasie anatomique ou fonctionnelle.

C'est en effet ce qui s'est produit et un auteur américain Shapiro, spécialisé dans les études d'endocrinologie vient d'ouvrir cette étude par une contribution importante sur laquelle nous allons donner quelques détails (1), car ses travaux sont restés ignorés de beaucoup d'auteurs français et en particulier de Lohéac.

Il publie une première série de 8 cas dont 6 chez des femmes. L'âge des malades varie de 33 à 55 ans, on y retrouve les signes cardinaux suivants.

1° Hyperthermie, liée à l'accroissement du métabolisme basal.

2° Hypertension systolique et diastolique.

3° Tachycardie.

4° Diminution de poids (2).

5° Nervosisme.

6° Pigmentation cutanée.

Il ajoute que le goître faisait défaut ou était à peine marqué et qu'aucun des malades ne présentait les pulsations si communes dans le syndrome de Basedow non traité.

On ne retrouvait pas non plus le tremblement, l'exophtalmie et l'asthénie habituelle ; le traitement iodé n'a produit aucune modification. En outre trois des malades ont subi une thyroïdiectomie partielle (jusqu'à trois fois en 4 ans pour un des cas sans la moindre sédation des symptômes, effet également nul des rayons X). Enfin au lieu d'avoir le caractère intermittent et le pronostic relativement favorable du syndrome de Basedow, l'évolution s'est aggravée progressivement (trois des malades étaient mortes au moment de la publication du mémoire, une par hémorragie cérébrale (50 ans), une par insuffisance cardiaque (55 ans). L'auteur d'autre part a vérifié que le taux des échanges respiratoires était supérieur à la normale.

(1) Hyperépinéphrisme. *Endocrinology*, 1926, n° 4 juillet-août.

(2) Shapiro rappelle pour l'interprétation de la fièvre et de l'amaigrissement que les injections d'adrénaline accroissent le taux des échanges respiratoires (Travaux de Fuchs et de Roth, de Bernstien, Tompkins, Sturgis and Wearn, Sandiford, Lusk, Marine et Lenhart).

On se rapportera à son tableau clinique pour les chiffres relatifs à la tension sanguine et au pouls.

Tel est l'état actuel et provisoire du syndrome individualisé par Shapiro (1) ; les discussions auxquelles il donnera lieu ne maintiendront peut-être pas de façon absolue son origine exclusivement médullo-surrénale ou paraganglionnaire pure mais d'ores et déjà il est intéressant de constater que nous commençons à disposer pour les paraganglions comme pour l'hypophyse d'une série progressive de néoformations et d'hyperplasies fonctionnelles. On sait que pour la première on a appris à reconnaître à côté de l'acromégalie, syndrome typique d'hyperfonctionnement, les simples états d'acromégalisme plus ou moins frustes ; de même ici la notion du paragangliome avec syndrome vasculaire typique va se compléter par celle des états de simple paraganglisme ou hyperadrénalisme. D'ailleurs, pour le cortex, la même succession de types intermédiaires (tumeurs et hyperplasies) est déjà établie en raison de l'abondance de documents anatomocliniques.

Hypertension de la ménopause. — Le professeur Maranon de Madrid, bien connu par ses études d'endocrinologie, dans un mémoire récent (*Rev. franç. d'Endocrinologie*, déc. 1924)

(1) Goldzieher rapporte dans sa monographie, page 234, un cas intéressant susceptible de se rattacher au syndrome précédent malgré que son évolution n'ait pas été aussi prolongée.

Il s'agit d'un homme jeune (28 ans) qui, après avoir contracté la syphilis, fut soigné pendant un mois à l'aide d'injections mercurielles ; fume avec excès, se livre à des exercices d'alpinisme ; consécutivement au bout de quelques mois apparurent des palpitations, de la dyspnée, de l'œdème des paupières et des membres inférieurs, il fut hospitalisé dans le service de Koranyi pour hypertrophie du cœur. Ses urines (1.200 cmc. par jour) ne montraient qu'une faible albuminurie et quelques cylindres ; néanmoins aucune amélioration ne put être obtenue, il mourut 6 semaines après avec des symptômes d'urémie.

Ses reins prélevés à l'autopsie ne montrèrent que de légères altérations glomérulaires, les tubes contournés et le stroma étaient intacts ; par contre, il existait une grosse hypertrophie bilatérale des surrénales portant surtout sur la médullaire et d'autre part des nodules paraganglionnaires accessoires furent retrouvés dans le sympathique abdominal.

Goldzieher souligne l'importance de ce cas et considère que l'hypertrophie anormale chez un sujet jeune est ici en rapport avec la stimulation produite par le tabac, le mercure, l'alcool et surtout les exercices musculaires excessifs. La néphrite récente surajoutée qui en avait imposé à tort pour une sclérose rénale aurait été ici une cause supplémentaire de l'hyperplasie.

considère comme très vraisemblables ses rapports avec un état d'hyperadrénalisme du moins lorsqu'il n'y a aucune lésion rénale et il insiste sur les bons effets de l'opothérapie ovarienne.

Plus récemment Hamman (*Brit. Med. Journ.*, t. 2, p. 931, 1928) envisage la même question mais d'un point de vue expérimental. Il retrouve le signe de la mydriase adrénalinique à la fois chez les femmes à la ménopause et (avec plus de régularité même) chez les femelles de rat ayant subi l'ablation des ovaires. Ce signe ainsi que les symptômes vasomoteurs correspondant disparaissent après opothérapie ovarienne par voie buccale. Cette hypertension de la ménopause est connue depuis longtemps et on sait en particulier qu'elle peut apparaître chez des femmes jeunes après l'extirpation des ovaires ou leur irradiation (Munk, *Zeitschr. für Geburtsch. und Gynek.*, 1926, t. 90, p. 403). Sa pathogénie reste discutée, certains auteurs la rapportent simplement à une hypersensibilité à l'adrénaline : sympathicotonie (Hoskins et Wheelon, *Am. Jour. of Phys.*, 1914, t. 35).

Mentionnons enfin une autre variété d'hypertension (nettement paroxystique) dont l'origine médullaire devra être envisagée, celle du saturnisme.

V. — La coexistence de la neurofibromatose et du paragangliome.

Observée dans les cas anciens de Chauffard et Marchand et dans ceux plus récents de Guzuki d'Herxheimer et de Kawashima, elle ne saurait être rapportée à une simple coïncidence.

Jusqu'ici son interprétation a paru relativement simple, la tumeur médullaire a été considérée comme une localisation d'une lésion intéressant le système nerveux périphérique et le sympathique. L'hypothèse opposée à un rôle éventuel de la tumeur dans la genèse de la neurofibromatose, en particulier de la pigmentation, n'a guère été retenue jusqu'ici ; elle serait, en effet, en contradiction avec la notion inverse de la pigmentation dans les états d'insuffisance surrénale ; on se

reportera pour la discussion physiologique sur ce point à l'exposé de Goldzieher (p. 276) mais il est intéressant de noter que dans son étude plus récente Shapiro admet une pigmentation cutanée par hyperadrénalisme (1). Voilà donc un nouveau point sur lequel l'accord n'est pas fait.

(1) Bornons-nous à signaler les recherches de certains auteurs (Saccardi) qui ont mis en évidence la transformation possible de l'adrénaline en mélanine.

CHAPITRE VII

RÉSUMÉ ET REMARQUES

Après les incursions successives que nous avons dû faire dans différents domaines il nous paraît indispensable de rappeler le point de départ de notre étude et la méthode déductive utilisée.

En 1912 Font, dans sa thèse de même inspiration que la nôtre s'était proposé de montrer, en s'appuyant sur la physiologie, l'anatomie générale des surrénales et l'étude de leurs lésions, que la doctrine du dualisme est la plus simple à concevoir et surtout celle qui cadre le mieux avec l'ensemble des investigations effectuées sur ces organes. *Nous n'avons repris de ce programme qu'un point précisément fondamental*, pour lequel la juxtaposition de faits nouveaux d'ordre histologique, physiologique, anatomo-clinique, constitue un ensemble des plus démonstratifs.

La genèse presque constante dans les paragangliomes surrénaux d'un syndrome cardio-vasculaire est désormais un fait bien établi dont la chirurgie, la clinique et la physiologie pourront tirer toutes conclusions et hypothèses de travail utiles. La première y trouvera des indications opératoires d'autant plus précises que les premiers résultats de l'ablation des surrénales restaient jusqu'ici discutables (1). La clinique qui après une première période de généralisations prématurées sur les syndromes endocriniens, s'*est actuellement orientée de façon peut-être trop exclusive vers les mécanismes nerveux* (*sympathicotonies*, etc...) trouvera dans l'étude de cette tumeur une démonstration, qui vient à son

(1) Crile (*Ann. of Surgery*, t. 88, p. 470) a pratiqué l'extirpation d'une capsule surrénale parfois combinée à la thyroïdectomie ou à la sympathectomie dans 29 cas correspondant à des syndromes cliniques probables d'hypersurrénalisme et d'hyperthyroïdisme isolés ou associés. Les premiers résultats paraissent assez favorables ; on aurait obtenu une diminution du métabolisme basal. Par contre dans l'hypertension essentielle et dans l'endartérite, l'amélioration serait insignifiante.

heure, du rôle fondamental des sécrétions endocrines ; la troisième enfin y verra l'importance que présentent les tumeurs endocrines pour les problèmes de la biologie. Il faut bien reconnaître que la réaction de septicisme manifestée par une série de physiologistes éminents au sujet de l'adrénaline, était dans une certaine mesure légitimée par les inductions risquées et la fragilité des conclusions devenues courantes dans toutes les branches de l'endocrinologie. Nous ajouterons que les objections faites par Gley et son école à la doctrine de l'adrénalinémie auront été singulièrement utiles en suscitant des expériences nouvelles plus probantes. Toutefois certains physiologistes américains, en particulier Hoskins et surtout Stewart, sont certainement allés trop loin dans leurs critiques, *de telle sorte que les cliniciens sont parfaitement fondés à leur tour, à leur reprocher comme antiscientifique, cette négation systématique* de la valeur des documents anatomo-cliniques humains. Le professeur italien Nicolo Pende dans deux mémoires successifs (*New-York Med. Journ.*, oct. 1923 et *Revue franç. d'Endocrinologie*, févr. 1925) vient d'apporter dans cette question un exposé brillant dans lequel les bornes légitimes de la polémique ne sont d'ailleurs nulle part franchies. Il y défend comme l'avaient déjà fait d'autres cliniciens (en particulier Maranon), l'origine surrénale de certains syndromes d'insuffisance (émaciation, hypotension, diminution du métabolisme, hypotonie vaso-motrice, résistance diminuée à la fatigue) dont Stewart surtout avait dénié la valeur. Nous nous bornerons à souligner ici après lui les points touchant plus spécialement à notre exposé. Ainsi par exemple on ne saurait accepter l'idée de Stewart selon laquelle la sécrétion de l'adrénaline représenterait un simple rappel en quelque sorte phylogénique d'un état primordial dans lequel les excitations fonctionnelles d'ordre chimique auraient plus d'importance que les stimuli nerveux eux-mêmes ; car il est parfaitement établi aujourd'hui que la genèse du tissu chromaffine a représenté initialement un perfectionnement morphologique et physiologique du sympathique. De même le physiologiste américain méconnaît complètement l'importance des éléments chromaffines disséminés dans les ganglions et dont

l'action sécrétoire normale peut facilement contribuer à la suppléance de la médullaire détruite ; de même encore l'absence de modifications de la tension sanguine après compression ou ligature des veines surrénales n'est pas un argument rigoureux contre le rôle de l'adrénaline dans le tonus ; sans parler de la contradiction des auteurs sur ces faits expérimentaux il suffit de remarquer que la circulation veineuse collatérale peut rétablir les voies d'excrétion. Pende souligne, en particulier à propos des travaux de Porak, la fragilité des conclusions émises par cet auteur et par d'autres sur la fonction anti-toxique du cortex. Il est certain que cette fonction, à nos yeux très probable, est plus difficile à établir qu'on ne le pense, et qu'on n'a pas jusqu'ici prouvé avec la netteté désirable, l'existence d'un rapport entre l'activité cholestérinogène du cortex le taux parallèle de l'hypercholestérinémie et l'augmentation éventuelle du pouvoir antitoxique du sérum.

Le paragangliome surrénal par ses caractères anatomo-cliniques, l'énorme masse de tissu adrénalinogène qu'il représente (plusieurs centaines de fois le volume de la médullaire normale), et surtout la persistance aujourd'hui bien établie, de ses dispositifs sécrétoires, apporte un argument décisif en faveur de l'hyperadrénalinémie et partant de l'hyperadrénalinémisme fonctionnel. Si fondées et utiles que soient les réserves faites par certains auteurs (Gley) sur le caractère parfois superficiel et purement théorique des distinctions entre les syndromes d'hyper et d'hypofonctionnement, il nous paraît difficile de contester ici l'*énorme hyperplasie à la fois fonctionnelle et anatomique comparable à celle du lobe antérieur de l'hypophyse dans l'acromégalie*, mais alors que cette dernière a pu être reproduite expérimentalement chez la Chienne par l'Ecole de Cushing (à l'aide d'injections prolongées pendant 14 mois d'extrait hypophysaire), cette confirmation n'a pas encore été apportée pour le syndrome cardio-vasculaire des paragangliomes ; et si elle doit l'être un jou elle sera moins rigoureuse car les éléments qui le constituent sont de simples troubles d'ordre fonctionnel et de caractère parfois temporaire.

Remarquons maintenant que nous avons dû laisser de

côté délibérément dans notre étude, une série de questions qui nous auraient entraîné trop loin : ainsi par exemple celle de la choline, de l'antagonisme éventuel du cortex et de la médullaire, des réactions synergiques des diverses glandes endocrines en cas d'hyperadrénalisme (série de constatations de caractère isolé ou contradictoire). Surtout nous avons réservé le rôle des diverses glandes et en particulier du cortex surrénal dans la genèse de l'artério-sclérose, *c'est-à-dire des états très polymorphes décrits sous ce nom.* On se reportera au mémoire récent de Shapiro (*Endocrinology*, 1927, n° 4) sur la production expérimentale de l'athérome à l'aide de la cholestérine et sur ses applications cliniques (diabète). En effet les deux problèmes de l'hypertension et de l'artériosclérose deviennent de plus en plus indépendants. La première peut s'observer longtemps comme dans certaines de nos tumeurs et la seconde peut se constituer sous une forme grave et sévère avec une tension d'abord normale.

Enfin la question des bases physiologiques de l'extirpation chirurgicale de la surrénale humaine qui déborderait les cadres de ce travail mériterait actuellement d'être l'objet d'une revue critique spéciale. Un chirurgien russe, Oppel, vient de lui consacrer un mémoire tout récent (*Ann. of Surg.*, juin 1928) envisageant principalement la thérapeutique de la maladie de Reynaud et la gangrène spontanée. Un de ses collaborateurs, Achutin, avait publié un mémoire antérieur dans le *Zeitsch. fur Dieges experim. Med.*, 1927, t. LVI, p. 698. Leurs conclusions font l'objet d'une note critique assez sévère du physiologiste américain Rogof (même numéro des *Ann. of Surg.*) qui conteste le rôle et même la réalité de l'hyperadrénalinémie dans la genèse de ces lésions. Il considère que l'ablation d'une surrénale est une opération dangereuse et sans indications rationnelles. Le beau succès obtenu par Shipley nous paraît contredire nettement cette affirmation.

CONCLUSIONS

1° Le paragangliome individualisé par Alezais et Peyron en 1908 au niveau des paraganglions carotidien et surrénal offre dans cette dernière localisation, la plus fréquente, une évolution ordinairement bénigne. Il se développe de préférence chez les adultes jeunes à la différence du cortico-surrénalome qui apparaît plutôt à un âge avancé.

Ce type néoplasique issu des éléments chromaffines adultes est nettement distinct du sympathome embryonnaire et du ganglioneurome qui résultent respectivement de la prolifération des sympathogonies et des éléments ganglionnaires proprement dits du sympathique.

La présence exceptionnelle ou même douteuse d'éléments chromaffines dans la seconde de ces variétés représente une différenciation plutôt collatérale ou accidentelle d'éléments jeunes et aucun des cas jusqu'ici connus ne s'est accompagné du syndrome caractéristique du paragangliome surrénal.

2° Le paragangliome se retrouve chez les animaux, en particulier chez le cheval avec des dispositions secrétoires plus nettes que celles du matériel humain d'autopsie.

Ses dispositions restent sensiblement identiques malgré qu'elles représentent pour chaque animal un air de famille spécial. Elles paraissent comme on le savait déjà pour les adénomes du cortex, se relier par une série de transitions aux simples états d'hyperplasie anatomique et fonctionnelle.

3° L'existence de formes de transition entre les paragangliomes bénins et malins est très probable d'après la comparaison des tumeurs animales, mais elle ne peut encore être affirmée chez l'homme en raison de la rareté des cas accompagnés d'un examen histologique probant.

4° Le passage dans les vaisseaux de masses amorphes d'excrétion et parfois même d'éléments figurés (granulations et noyaux) est beaucoup plus facile à observer dans les paragangliomes que dans la médullaire normale. Il est favorable à la notion d'une hyperadrénalinémie déterminée par la tumeur, la dédifférenciation, d'ailleurs inégale, des éléments cellulaires se trouvant compensée par l'extraordinaire multiplication de leur nombre et celle des vaisseaux sanguins.

5° Le paragangliome entraîne un syndrome cardio-vasculaire spécial (hypertension du type paroxystique, glycosurie, troubles vaso-moteurs, vomissements, crises sudorales, amaigrissement etc.).

Ce syndrome peut s'observer dans les paragangliomes à localisation anormale ou hétérotopique issus d'éléments chromaffines adultes : par exemple dans les tumeurs du paraganglion de Zuckerkandl ; mais il fait défaut jusqu'ici dans les tumeurs du paraganglion carotidien, ce qui cadrerait précisément avec le caractère rudimentaire chez l'homme de la différenciation de ce dernier.

6° La disparition complète du cortex dans plusieurs cas tendrait à montrer qu'il n'est pas indispensable pour la production de l'adrénaline dans la glande.

L'apparition du syndrome d'hypertension avec glycosurie dans certaines tumeurs de paraganglion lombaire de Zuckerkandl en constitue une preuve encore plus rigoureuse.

Une hypertension de type permanent a été observée dans l'évolution de certains cortico-surrénalomes, mais ce fait d'ailleurs très rare ne saurait constituer un argument en faveur du rôle adrénalinogène du cortex, et on peut donner d'autres interprétations plus vraisemblables.

7° Sur les 30 cas jusqu'ici observés le diagnostic du paraganglione a pu être établi 4 fois sur le vivant et dans un cas exclusivement d'après le syndrome cardio-vasculaire sans le moindre signe de localisation anatomique.

8° En dehors même du paragangliome, il existerait selon Shapiro, un syndrome clinique constitué de symptômes

analogues, mais à un état plus ou moins fruste ou incomplet (hyperthermie, hypertension tachycardie, diminution de poids, nervosisme, pigmentation cutanée) et qui serait bien distinct de la maladie de Basedow, il correspondrait à un simple état d'hyperplasie anatomique ou fonctionnelle de la médullo-surrénale.

9° La bénignité habituelle du paragangliome est sans doute liée à la différenciation très marquée des éléments chromaffines assimilables de ce point de vue aux cellules nerveuses proprement dites ; peut-être tient-elle simplement aux accidents qui viennent interrompre l'évolution de la tumeur.

Vu : le Président de la thèse,
MÉNÉTRIER.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris.
S. CHALÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1° Travaux d'Alezais Peyron et de leurs collaborateurs.
2° Anatomie pathologique et pathologie générale.
3° Physiologie générale.
4° Glycosurie. Rapports avec le pancréas.
5° Hypertension et artério-sclérose.
6° Métabolisme.

I. — TRAVAUX D'ALEZAIS PEYRON ET DE LEURS COLLABORATEURS SUR LES PARAGANGLIONS ET CAPSULES SURRÉNALES

1. L'organe parasympathique de Zukerkandl chez le jeune chien (Avec Alezais). C. R. de la Soc. de Biol., 1906.
2. Sur le développement des paraganglions lombaires. C. R., 1907. Collab. *idem*.
3. Les tumeurs dites gliomateuses des capsules surrénales. C. R. *idem*, 1907. Collab. *idem*.
4. Un groupe nouveau de tumeurs épithéliales, les paragangliomes. C. R. *idem*, 1909. Collab. *idem*.
5. Arrêt de développement des paraganglions chez un encéphale. C. *idem*, 1909. Collab. *idem*.
6. Paragangliome carotidien à évolution épidermoïde. Bull. Ass. Etude du Cancer, mai 1910 (9 figures). Collab. *idem*.
7. Sur la cytologie de la cellule chromaffine dans les paragangliomes médullosurrénaux. Collaboration avec Alezais. C. R. Soc. de Biol., juin 1910.
8. Paragangliomes médullo-surrénaux à évolution épidermoïde. C. R. *idem*, juillet 1910. Collab. *idem*.
9. Dualité des tumeurs de la capsule surrénale. Collab. *idem*. Ass. Franç. pour l'avancement des Sciences, 1910.
10. Les vacuoles et les enclaves des cellules chromaffines. C. R. Soc. de Biol., 1911. Collab. *idem*.

11. Sur une tendance évolutive fréquente dans les paragangliomes médullo-surrénaux. C. R. Soc. Biol., 1911. Collab. *idem.*

12. Le paragangliome surrénal (avec Alezais). Bull. Ass. Franç. du Cancer, 1911.

13. *Idem.* Thèse de Médecine. Paris, 1918.

14. Histogenèse des paragangliomes carotidiens (avec Alezais). Bull. Franç. du Cancer, avril 1911 (25 figures).

15. Sur certains aspects de néoplasie conjonctive observés dans les paragangliomes carotidiens. C. R. Soc. de Biol., 1911. En collab. *idem.*

16. Les parasympathomes de la capsule surrénale et l'histogenèse des sympathomes embryonnaires. Collab. *idem.* Etude d'ensemble avec 24 fig. Bull. *idem*, 1913.

16 *bis.* Les Parasympathomes carotidiens. *Idem*, Bullet. 1914.

17. Sur les cortico-surrénalomes avec troubles somatiques du développement. Soc. de Biol., 1912 (avec Alezais).

18. Lésions dégénératives localisées à la cortico-surrénale chez une aliénée (avec Pezet). C. R. Soc. Biol., 1910.

19. Histogenèse et évolution des sympathomes embryonnaires. août 1920. C. R. Soc. de Biol., 1910.

20. Sur le mode d'origine des sympathomes embryonnaires. C. R. Soc. de Biol., mars 1920. En collab. avec Alezais.

21. Le Cortico-Surrénalome et sa distinction avec le Paragangliome chez le cheval. Montpellier et Nyka, Ass. Franç. pour l'Et. du Cancer, décembre 1928.

II. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES SURRÉNALES

Bérdez. — Arch. de Méd. exp. et d'Anat. pathol., 4, 1892.

Bergstrand. — Phaeochromocytom. d. Nn. m. Hypert. d. l. Herzens. Hygica, vol. 82, p. 121-1920.

Bland-Sutton. — A remarkable tumour : general adrenal malignancy. Brit. med. journal, 1918, II, p. 593.

Bullock et Sequeira. — Transactions path. Soc. London, 1905, p. 56, p. 189.

Dietrich u. Siegmund. — Die Niebennieren. Lubarsch. Henke. Handbuch d. Spez. path. Anatomie. J. Springer. Berlin, 1927.

Dunn and Glynn. — Tumours of the adrenal gland. British medical Journal, p. 308, 1911.

— Tumours of the adrenal in chlidren. Lancet, 1911.

Eliott (T. R.). — Pathological changei in the adrenal glands. Quaterly journal of Medicine, vol. 3, p. 47, 1914.

Fujimori. — Malignant tumors of adrenal medulla. Endocrinology, vol. 4, p. 612, 1920.

Galant. — Die hyperthyreoid-hypersuprarenale. Konstitutionsanomalie Virchow's Archiv, p. 258, 1925.

Glynn. — The adrenal cortex, its relation to sex. Quarterly journal of Medicine, vol. 5, p. 157, 1912.

Glynn and Hervetson. — Adrenal hypernephroma in adult female with male sex. charact. Journal of pathology and Bacteriology, p. 18, 1913.

Glynn. — Hypernephroma and suprarenal virilism. Journal of Obst. and Gyn., vol. 27, p. 23, 1921.

Goldzieher and Greenwald. — Hemorrhage of the adrenal in the newborn. American Disease children, vol. 36, p. 324-1928.

Goldzieher and Sherman. — Hypertrophy of muscle in suprarenal vein in hypertension. Archives of pathology and Laboratory Medicine.

Hedinger. — Struma medullaris cystica suprarenalis. Frankfurter Zeitschrift fur Pathologie, p. 7, 1911.

Herde. — Paragangliom d. Nn. Arch. für Klin. Chirurg., vol. 97, p. 937, 1912.

Jump, Beater and Wague. — Precocious dev. due to hypernephr. of the adr. cortex. American journal of medical science, p. 147, 1914.

Kawashima. — Wirchows Archiv f. Physiol., 203, 1911.

Kowaéks (W.). — Beitr. 2. Path. Anat. u. allg. path. 79.213, 1928.

Labbé, Tinel et Doumer. — Crises solaires et hypertension paroxystique en rapport avec une tumeur surrénale. Bull. Soc. de Médecine Hôp. de Paris, 23 juin 1922.

Laignel-Lavastine et Aubertin. — Arch. de méd. exp. et d'anat.-path., 20, 1908.

Langeron et Delcour. — Hypertension artérielle et défaillance cardiaque. Involution tensionnelle et anémie grave. Coexistence d'une tumeur maligne des deux surrénales et d'un cancer de l'œsophage. Archives des maladies du cœur, 1928, nº 1.

Longand Gary. — Acromegaly and adrenal tumor. New-York medical Journal, nº 1, 1924.

Lucien et Parisot. — Glandes surrén. et organes chromaff. Paris, 1913.

Martin et Dechaume. — Tumeurs primit. de la surrénale. Bulletin Association française Cancer, vol. 13, p. 136, 1924.

Mathias. — Geschwulste d. Nebennierenrinde m. morphogen. Wirkung. Virchow's Archiv., p. 230, 1922.

Mathias u. Petzal. — Eine weitere Beobachtung v. interrenalismus Klinische Wochenschrift, p. 2, 313, 1926.

Murray and Simpson. — A case of virilism due to an adrenal cortical hypernephroma. Lancet, vol. 213, p. 745, 1927.

Oberling et Jung. — Paragangliome de la surrénale avec hypertension paroxystique. Bull. Soc. Med. des Hôp. de Paris, 18 mars 1927.

Oppenheimer et Fishberg. — The association of hypertension with suprerenal tumours. Arch. of Internal Medicine, Chicago, 1924, t. 34, p. 631 et Communication à l'American Society for clinical investigations. Analyse dans le Journ. am. med. Ass. Chicago, 1924, p. 2077.

Orth. — Ueber eine Geschwulst der Nebennierenmarks. Nebst Bemerkungen über die Nomenklatur der Geschwulste. Sitzungsberichte Königliche Preuss. Akademie der Wissenschaften, 1914, p. 34.

Pritchard. — Enlarged suprarenals and sudden death in an infant. Endocrinology, vol. 2, p. 472, 1918.

Scheneider. — Pubertax precox b. hypernephrom Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft, 1923.

Schmidt. — Das suprarenal genitale syndrom. Virchow's Archiv, vol. 251, p. 8, 1924.

Severn. — Hyperpyrexia in adrenal hemorrhage. Lancet, vol. 1, p. 647, 1923.

Spencer. — Adenoma of the suprarenal. Archives of Pathology and Laboratory Medicine.

Suzuki. — Ueber einen chromaff. Tumor d. Nn. markes. Berliner Klinische Wochenschrift, 1909 et 1910.

Volhard. — Mohr and Staechelin's Handbuch der inneren Medizin Berlin, 1918, t. 3, p. 1291.

Watrin. — L'hypertrophie d. capsules surrénales, etc. Comptes rendus Société de Biologie, vol. 77, pp. 142-207, 321, 1914.

Weber. — The diagnosis of supra renal tumours especially in regard to blood-pressure. The Practioner London, 1920, p. 181-185.

Weber (F. P.). — The diagnosis of suprarenal tumors, etc. Endocrinology, vol. 5, p. 342, 1921.

Wegelin, Werhandl. — d. dtsch. pathol. Ges., 40, 1912.

Wiesel. — Zeitschr. f. Heilkunde, 24, 257, 1903 ; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol., 37, 168, 1905.

III. — PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE

Austmann, Halliday and Vincent. — On the relations of the adrenal medulla to the normal blood pressure in animals. Endocrinology, vol. 3, p. 38, 1919.

Cannon et Britton. — Pseudoaffective medulliadrénal secretion. Journal of Physiology, vol. 72, p. 283, 1925.

da Costa. — Rech. sur l'hystophysiologie des glandes surrénales. Archives de Biologie, vol. 28, p. 111, 1913.

Cow. — Adrenalin and pituitrin. Journal of physiology, vol. 52, p. 301, 1919.

Cramer. — The thyroid adrénal apparatus etc. Journal of physiology, vol. 50, p. 38, 1916.

— Journal of physiology, vol. 50, p. 37, 1916.

— Journal of physiologie, vol. 51, p. 14, 1918.

— Histochemical observations on the functional activity of suprarenal medulla in different pathological conditions. Journal of physiology, p. 52, XIII, 1918.

— Observations of the functional activity of the suprarenal gland in health and in disease scientif. Rep. of Cancer Research., 1919.

— British Journal of experim. pathology, vol. I, p. 31, 1920 ; vol. 5, p. 128, 1924.

— Self control a. in the adrenal gland. British Journal exp. pathology, vol. 7, p. 88, 1926.

— Fever, infections and the thyroïd.-adrenal apparatur. British Journal of exp. Path., vol. 7, p. 95, 1926.

Elliott. — Note on the quantitative estimation of adrenaline. Proc. Soc. Phys. London, 1913, XV-XVII.

Garnier (Marcel) et Schulmann (P.). — Etude de la Glycosurie adrénalinique, action de la répétition des injections sous-cutanées d'adrénaline chez le lapin. Journal de Physiologie et de Pathologie générale, année 1923, p. 92.

Gautrelet. — Choline et glycosurie adrénalinique. Comptes

rendus de la Société de Biologie, vol. 65, p. 173, 1908 et vol. 65, p. 448, 1908.

— Du rôle hypotenseur de la choline. Comptes rendus de l'Académie des sciences, p. 148, 1909.

Gley. — Les grands problèmes de l'endocrinologie. Baillière, 1926.

— Quatre leçons sur les organes à sécrétion interne. Baillière, 1920.

— La physiologie des surrénales et la sécrétion d'adrénaline. Revue de Médecine, 1923, p. 193.

Gley et Quinquaud. — La fonction des surrénales. Rôle physiologique supposé de l'adrénaline. J. de Phys. et de Path. générales, 1921, p. 594.

— La fonction des surrénales. Les relations vasculaires surrénales rénales, et leur valeur physiologique au point de vue de la sécrétion surrénale d'adrénaline. J. de Phys. et de Path. gén., 1916, 1918, p. 807.

Gojon. — Contribution à l'étude des glandes surrénales et des produits opothérapiques surrénaliens. Thèse pour le doctorat en pharmacie. Lyon, 1927.

Goldzieher and Hirschhorn. — The influence of hormones. Arch. path., vol. 4, p. 958, 1927.

Gunning. — Venous discharge from adrénal glands. American Journal of physiology, vol. 46, p. 362, 1918.

Hartmann. — Relation of adrénals to muscular activity. Endocrinology, vol. 6, p. 511, 1922.

Hartmann Waite and Cordock. — Epinephrin liberation during muscular exercice. American Journal of Physiology, vol. 62, p. 225, 1922.

Hartmann. — Production of adrenalin by the adrenal Cortex. American Journal of physiologie, vol. 65, p. 623, 1923.

Heitz. — De l'excrétion de l'adrénaline d'après les travaux récents particulièrement ceux de Stewart et ses élèves. Arch. des maladies de cœur, 1918, p. 215.

Hess. — Probleme d. Adrenalinaemie. Muenchner medizinische Wochenschrift, p. 36, 1922.

Hoskins. — The relation of fatigue metabolisme to epinephrin effec. American Journal of physiology, vol. 31, 1913.

Hoskins, Clayton and Mc. Peek. — The effect of adrenal massage on blood pressure. Journal of American medical association, vol. 60, p. 1777, 1913.

Hoskins and Lovelette. — The adrenals and the pulse rate.

Journal of American Medical Association, vol. 63, p. 316, 1914.

Hoskins. — The practical significance of the adrenal glands. Journal of American Medical association, vol. 62, p. 1803, 1914.

— The relation of the adrenal glands to the circulation of the blood. Endocrinology, p. 293, 1917.

— The present status of the adrenal problem. Journal of Laboratory and clinical Medicine, p. 1, nº 7, 1920.

— Relation of the suprarénals to the sympathic nervous system. Journal of American medical association, vol. 88, p. 2011, 1927.

Houssaye and Levis. — The relat. imp. to life of cortex and medulla of the adr. glands. American Journal of physiology, vol. 64, p. 512, 1923.

Huelse. — Ue d. Schicksal u. d. Nachweis d. Adrenalin im Blute u. seine Bez. z. hypertonie. Archiv. f. exp. Path., v. 34, p. 96, 1923.

Jackson. — The pulmonary action of the adrénal glands. Journal of pharmacology and experimental thérapeutics, vol. 4, p. 59, 1912.

Josué. — La pression artérielle chez le lapin à la suite d'injections répétées d'adrénaline dans les veines. C. R. S. B., 1095, p. 319.

Josué et Bloch. — Action hypertensive de la couche corticale des surrénales. C. R. Acad. des Sciences, 1907, p. 1295.

— Œdème aigu du poumon expérimental par injection intraveineuse d'extraits de couche corticale des capsules surrénales. Bull. Soc. Med. des Hôpitaux de Paris, 1908, II, p. 55.

Lohmann. — Cholin d. d. Blutdruck eridrigende substanz d. Nn. Pflueger's Archiv fuer die gesamte Physiologie, vol. 118, p. 215, 1907.

— Ueber d. antagonist. Wirkung. d. Suprarenin u. Cholin. Pfluegers Archiv fuer die Gesamte Physiologie, vol. 122, p. 203, 1908.

— Verteilung. d. Cholins in d. Nn. Centralblatt fuer Physiology, vol. 21, p. 139, 1908.

Mc Carrison. — The function of the adrenal and its relation in concentration of H-ions. British medical Journal, p. 101, 1923.

Mendel (L. B.) and Underhill. — The action of cholin on arter

blood pressure. Journal of pharmacology and experimental therapeutics, vol. 3, p. 649, 1912.

Mouriquand et Leulier. — L'adrénaline virtuelle. Presse méd., 1927. Adrénaline des surrénales et cadavérisation. C. R. S. B., 1927, p. 1185. L'adrénaline des capsules surrénales. Valeur de divers procédés de conservation. Bull. Acad. de Méd., 27 oct. 1927.

Nord (F.). — Ueb. d. Einfluss v. einig Aminosaeuren auf. d. chromaff. Gewebe d. Nniere d. kaninchens. Ziegler's Beitraege, vol. 78, p. 297, 1927.

Ornatsky. — Ue. Adrenalin im Blute an spontan Gangraen Erkrankter. Archiv fur Klinische chirurgie, vol. 130, p. 293, 1924.

Schafer and Sim. — The effects of adrenalin in pulmon circ. Quarterley Journal of experimental physiology, vol. 12, p. 157, 1919.

Stewart and Rogoff. — On the liberation of Epinephrin. American Journal of Physiology, vol. 44, pp. 149-543, 1917.

Tatum. — On the destruction of epinephrin, etc. Journal of pharmacology and experimental therapeutics.

Ticker. — The function of the suprarenal glands. Endocrinology, vol. 2, p. 51, 1918.

Trendelenburg. — Adrenalin u. Kreislauf. Zentralblatt fuer Herzkrankheiten, vol. 13, p. 97, u. p. 113, 1921.

— Die Adrenalinsekr. unter normalen u. gestoerten Bedingungen. Ergeb. der Phys., vol. 103, p. 52, 1924.

Vershinin. — On antagonism and synergism of adrenalin and pituitrin. Endocrinology, vol. 1, p. 484, 1917.

Wheeler and Vincent. — The question of the relative importance to life of the Cortex and medulla of the adrenal bodies. Trans. roy. soc. Canada, vol. II, p. 125, 1917.

Vincent, Swale. — Recent views of the function of the adrenal bodies. Endocrinology, vol. I, p. 140, 1917.

IV. — GLYCOSURIE

Achard, Binet, Ribot. — Hyperglycémie adrénalinique. Revue de Médecine, p. 447, 1921.

Allen. — Bezichungen d. Nebennieren bei Diabetes. Journ. of metabolic res., vol. 3, p. 589, 1923.

Bainbridge and Trevan. — Action of adrenal upon the liver, Journal of Physiology, vol. 57, p. 460, 1917.

Barath. — Ueber glykaemische u. paradox-glykaemische Wirkung d. Adrenalin n. intravenosen Injectionen. Zeitschrift fuer die gesamte experimentelle Medizin, vol. 45. p. 602, 1925.

Bertram u. Bormstein. — Ueber, Umstimmung d. Reaction d. Zuckerstoffwechsels auf Adrenalin. Zeitschrift fuer die gesamte experimentelle Medizin, vol. 37, p. 132, 1923.

Boeggild. — Exp. Untersuchungen ueber die Bedeutung d. Nebennieren f. d. Blutzucher. regul. Act. path. scand., p. 2, 1925.

Bornstein u. Griesebach. — Insulin u. adrenalin. Zeitschrift fuer die gesamte experimentelle Medizin, vol. 43, p. 371, 1924.

Bulatao and Cannon. — The role of the adrenal medulla in pseudo affective hyperglycemia. Journal of physiology, vol. 72, p. 295, 1925.

Burn (J. H.). — Hyperglycemia produced by adrenalin and by anesthesia. Journal of physiology, p. 49, 1914, 1915.

Cannon Mc Iver and Bliss. — A sympathethic and adrenal mechanism. for mobilising sugar in hyperglycemia. Journal of physiologie, vol. 69, p. 46, 1924.

Endres u. Lucke. — Die phys. chem. Atmungsregulierung. b. hyperglykaemie. Zeitschrift fur die gesamte experimentelle Medizin., vol. 45, p. 88, 1925.

Foelder. — Virkung peroraler Schweflbzufuhr auf d. diabetische Stoffwechselstorung. Zeitschrift for die gesamte experimentelle Medizin, vol. 55, p. 615, 1927.

— Wirkung d. Schwefels auf d. Kohlehydratstoffwechsel. Zeitschrift for die gesamte experimentelle Medizin, vol. 60, p. 571, 1928.

Fujii (J.). — Ueber die Veraenderungen des Gehaltes der Nebennieren an chromaffiner substanz bei einigen experimentellen. Diabetes formen Zentralen Ursprungi Tokohu Journal of experimental Medicine, vol. I, p. 38, 1920.

Hedon et Giraud. — Relations pancr. surrén. au point de vue du diabète. Comptes rendus de la Société de Biologie, vol. 83, p. 1310, 1920.

Hetenyi. — Zur Frage d. Zusammenhanger. Zwischen. Hyper-

glykaemie u. Hypertonie Medizinische Klinik., nº 26, 1923.

Kamo. — Relation between pancréas and adrenals. Endocrinology, vol. 1, p. 487, 1917.

Kostlivy. — Leber u. Pancreaslaesionen in ihren Bez. Z. chromaff. system. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, vol. 19, 616, 1909.

Kuriyama and Shigenobui. — The adrenal in relation to carbohydrate métabolisme. Journal of Biological chemistry, vol. 34, p. 269, 1918.

London (A.). — Studien ueber Adrenalinglykosurie bei Menschen. Zeitschrift fuer Klinische Medizin., vol. 79, p. 201, 1914.

Litchfield (W. F.) and Little (E. M.). — Enlargement of the adrenals in a fatal case of diabetes. Endocrinology, vol. 5, p. 339, 1921.

Lusk and Riche. — The alleged influence of adrenals on diabetic metabolism. Archives of internal Medicine, vol. 13, p. 673, 1914.

Mann and Drips. — Relation of the adrenals to the pancréas. Archives of Internal Medicine, vol. 16, p. 681, 1915.

Mann and Drips. — The relation of the adrenals to the pancrease Archives of internal Medicine, vol. 16, p. 681, 1915.

Mann and Mac Lachlin. — The action of adrenalin inhibiting the flow of pancreatic secretion. Journal of pharmacology and experimental therapeutics, vol. 10, p. 251, 1917.

Polettini. — The supposed antagonisme between int. pancreat. secretion and adrenalin. Endocrinology, vol. 4, p. 110, 1920.

Riddle, Honeywell and Fisher. — Suprarenal enlargement under heavy dosage with insulin. American Journal of physiology, vol. 68, p. 461, 1924.

Schwab. — Path. Anat. Sudien z. Frage der Hypertonie u. Hyperglykaemie. Virchow's Archiv., p. 242, 1923.

Senstrom (Th.). — Das Pituitrin und die Adrenalinin hyperglykaemie. Biochemische Zeitschrift, vol. 58, p. 472, 1914.

Thatcher. — Effects of insulin on the weight of the suprarenals. Journal of experimental Medicine.

Tomaszewski (Z.). — Beitrage zur kenntnis der Adrenalinenglykosurie beim Menschen. Deutsch Archiv feur Klinishe Medizin, vol. 124, p. 394, 1914.

Tscheboksaroff u. Malkin. — Zur Frage d. Einfluss d. Insulin auf Adrenalin secretion. Zeitschrift fur gen exp. Med. vol. 47, p. 580, 1925.

V. — HYPERTENSION ET ARTERIOSCLÉROSE

Adler (J.). — Studies in exp. arteriosclerosis. Journal of experimental Medicine, vol. 20, p. 93, 1914.

— Further studies in exp. atherosclerosis. Journal of experimental Medicine, vol. 26, p. 581, 1917.

Aubertin et Clunet. — Hypertrophie cardiaque et hyperplasie médullaire des surrénales. Comptes rendus de la Société de Biologie, vol. 63, p. 595, 1907.

Blackford, Bowers et Bakers. — Follow up study of hypertension. R. C. 79e session am. Journ. Ass.

— Mémoire très important surtout par la discussion.

Bell and Clawson. — Primary essential hypertension Arch. Path. 39 June 1928.

Borach (J. H.) The constitutional factor in hypertensive.

David Ayman (M. D.) Boston. — Normal lood pressure in essentiel hypertension. Jour. of the Med. Ass. Vol. 94, nº 16 avril 1930, p. 1214.

Desease. (J. A.). — M. M. A. nov. 17, 1928. Mémoire très intéressant surtout par les discussions auxquelles il donna lieu avec Rownstree. 79e session de l'Am. Med. Ass. juin 1928.

Dirvon. — L'hypertension paroxystique des saturniens. Journ. Med. Franç. 1928, nov.

Falk. — Zur Frage d. Adrenalinartérionekrose, etc. Wiener Klinische Wochenschrift.

Feuilee. — Contribution à l'étude de l'athérome experimental. Thèse de Lyon, 1905.

Gaultier. — Le rôle de la tension artérielle dans l'athérome expérimental. Comptes rendus de la Société de Biologie, vol. 64, p. 1150, 1908.

George et Walbboitz. — Hypertension associated with allergy Journ. Med. Ass. May 3 1930, p. 1514.

Hoag. — Malignant Hypernephroma in Children. American Journal diseases of children, vol. 25, p. 441, 1923.

Hornowski. — Unters. ueber Atherosclerosis. Virchow's Archiw., vol. 215, p. 280, 1914.

Hueck. — Wesen u. Ursache d. Arteriosclerose Muenchner medizinische Wochenschrift, p. 67, nº 19, 1920.

Josué. — Athérome artériel et artériosclérose. Presse médicale, 1904.

— Les capsules dans trois cas d'athérome artériel. Société médicale des Hôpitaux de Paris, 1904.

— Syndrome surréno-vasculaire. Société médicale des Hôpitaux, vol. 3, p. 48, juillet 1908.

Josué et Godlewski. — Nouveau traité de Médecine. Paris, 1925. Masson.

Kaiserling. — Werkung intraven. Supraren. inject. auf d. Kaninchenaorta. Berliner Klinische Wochenschrift, 1907.

Kato and Watanabe. — Die Adrenalimydriassie bei chron. Nephritis Tokohu. Journal of experimental Medicine, vol. I, p. 167, 1920.

Kieling (E.). — Die hypertonien Krankeiten Berl. 1926, p. 73-69-65.

Maranon. — Hypertonie u. Zuckerkranheit. Centralblatt fuer innere Medizin, 1922.

Marini. — Sulla patogen. d. ateromasia adren. Gazetta degli ospedali, p. 26, 1905.

Menetrier. — Rapports des adénomes des caps. surrén. avec la néphrit. interst. Société médicale des Hôpitaux, 1904.

Moschowith. — Cause of hypertension of the greater circularion. J. Am. M. Ass. t. p. 347, 1929.

— Insiste sur les arguments contraires à l'origine rénale (constatations concordantes de plusieurs auteurs dans la scarlatine et les néphrites de guerre). Il remarque d'ailleurs que dans certains cas la glomerulo-néphrite n'est que la localisation d'une capillarite plus ou moins généralisée.

Nowicki. — Die chromaffine subst. b. Nierenkrankheiten. Virchow's Archiv., p. 202, 1911.

O' Hara. — Glucose tolérance test in chr. vasc. hypertension. American Journal of médical science, p. 159, 1920.

O'Hare (J. P.),Walker (W.G.) and Wicken (M. C.). — Heredité and hypertension. Journ. Med. amer. ass. 83-27-28 1924.

Oppenheimer u. Fishberg. — Assoc. of hypertension with supraren. tumor. Archives of internal Médicine.

Robert Sterling Palmer. — The significance of essential hypertension in young males adultes J. Am. Med. Ass., p. 694, March 18, 1930.

Roger. — Rôle des surrénales d. l'hypertension art. Comptes

rendus de la Société de Biologie, vol. 80, p. 427, 1917.

Rosemblum. — Familial hypertension. Journ. Lab. and. Clin. med. 8, 68 1 July 1923.

Saltykow. — Atherosclerose b. Kaninchen. Ziegler's Bietrage, vol. 43, p. 147, 1908.

Schirokogoroff. — Erkan. d. Arterien n. Adren. injectionen. Vrichow's Archiv, vol. 191, p. 482, 1908.

Senator. — Ursachen d. Herzhypertr. b. Nierenkh. Zeitschrift Klinische Medizin, vol. 72, p. 189, 1911.

Thévenot. — Athérome aortique exp. Paris, 1907.

Vaquez et Aubertin. — Cœur de Traube et hyperplasie médullaire des surrénales. Comptes rendus de la Société de Biologie, vol. 62, p. 967, 1907.

Weiss. — Konstitutionelle Hypertonie. Zeitschrift fuer Herzkrankheiten, vol. 18, p. 309, 1926.

VI. — MÉTABOLISME

Bernstein. — Studien über die Wirkung einzelner Blütdrusenextrakte insbesondere auf respiratorischen Stoffwechssel nebst bemerkungen über den respiratorischen Stoffwechsel bei Blutdruseen erkrankung. Zeitsch. f. exp. path. u. Pathol. und therap (1914) t. 15, p. 86.

Fuchs and Roth. — Untersuchungen über die Wirkung des Adrenalins auf den respiratorischen Stoffwechsel. Zeitsch. f. exp. path. u. Ther. Berlin 1912 10 187.

Lusk and Riche. — The alleged infleunce of the adrenals on diabetic metabolism. Arch. Inte. Med. (Chicago) 1914 13 1923.

Marine et Lenhart. — The effect of the subcutaneous injection of adrenalin on normal and thyroidectomized rabbits. Am. J. Phys. (Balt 9 1920 54 248).

Sandiford. — The effect of the subcutaneous injection of adrenalin chloride on the heat production blood pressure and pulse rate in man. Am. J. Physiol. (Balt.) 1920 51 407.

Tompkins, Sturgis and Wearn. — Studies in epinephrine : ij The effect in epinephrin on the basal metabolism in soldiers with irritable heart, in hyperthyroidism et in normal men. Arch. Int. Med. (Chicago). 1919, 24 269.

VII. — APPENDICE

Plusieurs des publications du professeur Langeron, de Lille, ont été omises. Signalons une note dans les *C. R. S. Biol.*, t. 100, p. 873, relative au dosage de l'adrénaline dans les tumeurs surrénales, un mémoire sur le même sujet dans le *Lyon médical*, juin 1929, une étude sur les tumeurs du cortex avec speudo-hermaphrodisme et virilisme, *Paris Médical*, août 1929, une autre sur les formes cliniques des tumeurs surrénales (*Ann. de Méd.*, octobre 1928), un mémoire d'ensemble sur le dosage de l'adrénaline (*Revue française d'endocrinologie*, octobre 1928) et enfin un article relatif aux résultats des irradiations de la région surrénale dans les états d'hypertension ou d'artérite oblitérante (*Presse Méd.*, 1929, t. 37, p. 299).

935. — Imp. Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 6-30